

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: BERND SUNDERMANN ET AL.
Serial No.: not yet assigned
Filed: August 21, 2003
Title: SUBSTITUTED PROPANE-1,3-DIAMINE DERIVATIVES AND
AND THE PHARMACEUTICAL USE THEREOF

CLAIM OF CONVENTION PRIORITY

Commissioner for Patents
Washington, DC 20231

Sir:

Priority is hereby claimed based on the following foreign patent application:

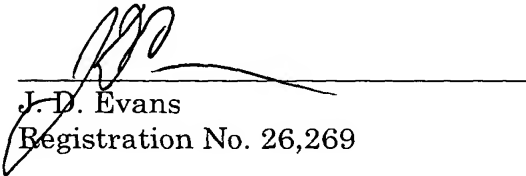
Fed. Rep. of Germany
Application No. 101 08 307.6,
filed February 21, 2001,

and it is respectfully requested that the instant application be accorded the benefit of the filing date of said foreign application pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119.

In support of this claim, a duly certified copy of said foreign application is submitted herewith.

Respectfully submitted,

August 21, 2003


J. D. Evans
Registration No. 26,269

CROWELL & MORING, LLP
P.O. Box 14300
Washington, DC 20044-4300
Telephone No.: (202) 624-2500
Facsimile No.: (202) 628-8844
JDE:dcb

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung



Aktenzeichen: 101 08 307.6

Anmeldetag: 21. Februar 2001

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Substituierte Propan-1,3-diamin-Derivate

IPC: C 07 C 211/40



Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 4. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag



Ebert

Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(G 3039)

Substituierte Propan-1,3-diamin-Derivate

5

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Propan-1,3-diamin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerz, Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe.

10

Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Therapien für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist.

15

Klassische Opioide wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen, wie z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und Toleranzentwicklung, limitiert. Außerdem sind sie bei neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumorkranken leiden, weniger wirksam.

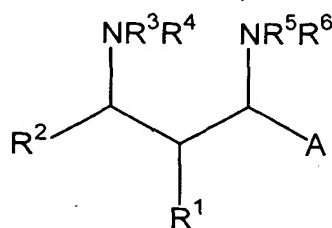
20

25

Der vorliegenden Erfindung liegt als Aufgabe zugrunde, analgetisch wirksame Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie - insbesondere auch zur Therapie chronischer und neuropathischer Schmerzen - eignen. Darüber hinaus sollten diese Substanzen möglichst keine der Nebenwirkungen, die üblicherweise bei der Anwendung von Opioiden mit μ -Rezeptoraffinität wie Morphin auftreten, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation, hervorrufen.

30

- Diese Aufgabe wird durch die Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) gelöst, die analgetisch wirksam sind. Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um substituierte 1,3-Propan-diamin-Derivate
- 5 der allgemeinen Struktur (I) sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze



I

- worin
- R¹ C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl oder Aryl bedeutet,
- 10 R² C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,
- wobei
- R¹ und R² nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heterocyclyl sind,
- 15 oder
- R¹ und R² zusammen -(CH₂)_m-, mit m = 2, 3, 4, 5 oder 6, bilden, wobei der -(CH₂)_m-Ring unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit C₁₋₆-Alkyl, Aryl, O-C₁₋₆-Alkyl und/oder O-(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl substituiert oder benzokondensiert ist;
- 20 R³ H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl oder C(=O)-R⁷ bedeutet,
- R⁴ H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-
- 25 Heterocyclyl bedeutet,
- oder

- R^3 und R^4 zusammen $-(CH_2)_n-$, mit $n = 3, 4, 5, 6$ oder 7 , oder $-(CH_2)_2-X-$ $(CH_2)_2-$, mit $X = O, S$ oder NR^8 , bilden, wobei $-(CH_2)_n-$ bzw. $-(CH_2)_2-X-(CH_2)_2-$ unsubstituiert oder mit C_{1-6} -Alkyl substituiert ist;
- 5 R^5 und R^6 unabhängig voneinander C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl bedeuten oder zusammen $-(CH_2)_o-$, mit $o = 3, 4, 5, 6$ oder 7 , oder $-(CH_2)_2-Y-(CH_2)_2-$, mit $Y = O, S$ oder NR^9 , bilden, wobei $-(CH_2)_o-$ bzw. $-(CH_2)_2-Y-(CH_2)_2-$ unsubstituiert oder mit C_{1-6} -Alkyl substituiert ist;
- 10 A Aryl, Heteroaryl, $C(=O)OR^{10}$ oder 2-Propyl bedeutet;
wobei
- R^7 C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;
- 15 R^8 und R^9 unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, oder Heterocyclyl bedeuten;
- R^{10} C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl bedeutet.
- 20 Die Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) können als Racemat, in Form eines oder mehrerer ihrer Diastereomeren oder eines oder mehrerer ihrer Enantiomeren vorliegen.
- 25 Folgende Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) sind im Stand der Technik bereits bekannt (Synlett (1997), 177-178), ohne daß deren Verwendung in einem Arzneimittel oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und/oder Prophylaxe von Schmerz, Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe beschrieben wird: N,N-Dimethyl-[phenyl-
- 30 (2-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-methyl]-amin, N,N-Dimethyl-[(2-morpholin-4-yl-cyclohexyl)-phenyl-methyl]-amin, 4-[Phenyl-(2-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-methyl]-pyrrolidin, 4-[Phenyl-(2-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-methyl]-

morpholin, 1-[Phenyl-(2-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-methyl]-piperidin, 1-[2-Methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-propyl]-piperidin, N,N-Dimethyl-(2-methyl-1,3-diphenyl-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin, N,N-Dimethyl-(2-methyl-1,3-diphenyl-3-(N,N-diethylamino)-propyl)-amin, 4-(1,3-Diphenyl-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-morpholin, N,N-Dimethyl-(2-methyl-1-phenyl-3-(morpholin-4-yl)-pentyl)-amin, Benzyl-[2-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amin, (2-Methyl-1,3-diphenyl-3-piperidin-1-yl-propyl)-propyl-amin. Diese Verbindungen sind daher insoweit ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, als erfindungsgemäße Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Arzneimittel sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerz, Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe betroffen sind.

Die Begriffe "Alkyl", "C₁₋₁₂-Alkyl" bzw. "C₁₋₆-Alkyl" umfassen im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt oder geradkettig sowie unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein können, mit (wie im Fall von C₁₋₁₂-Alkyl) 1 bis 12 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12) bzw. (wie im Fall von C₁₋₆-Alkyl) 1 bis 6 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) C-Atomen, d.h. C₁₋₁₂-Alkanyle bzw. C₁₋₆-Alkanyle, C₂₋₁₂-Alkenyle bzw. C₂₋₆-Alkenyle und C₂₋₁₂-Alkinylen bzw. C₂₋₆-Alkinylen. Dabei weisen "Alkenyle" mindestens eine C-C-Doppelbindung und "Alkinylen" mindestens eine C-C-Dreifachbindung auf. Vorteilhaft ist Alkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, 2-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Dodecyl; Ethenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), Propinyl (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), Butenyl, Butinyl, Pentenyl, Pentinyl, Hexenyl, Hexinyl, Octenyl und Octinyl umfaßt.

"C₃₋₈-Cycloalkyl" (bzw. "Cycloalkyl") bedeutet im Sinne dieser Erfindung einen cyclischen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoff-Rest mit

3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, wobei der Rest unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert und ggf. benzokondensiert sein kann. Beispielhaft steht Cycloalkyl für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptanyl.

5

Unter dem Ausdruck "Aryl" ist für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ein Rest zu verstehen, der aus der Gruppe, die Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl und Biphenyl umfaßt, ausgewählt ist und unsubstituiert oder einfach oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist. Bevorzugte Substituenten sind C₁₋₆-Alkyl, F, Cl, Br, I, CF₃, OR¹¹, OCF₃, SR¹², SO₂CH₃, SO₂CF₃, Phenyl, CN, CO₂R¹³ und NO₂, wobei R¹¹, R¹² und R¹³ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Benzyl oder Phenethyl bedeuten. Bevorzugt ist Aryl ein unsubstituiertes oder einfach substituiertes oder mehrfach gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl, insbesondere ein unsubstituiertes oder einfach substituiertes Phenyl.

10

15

20

25

30

Der Ausdruck "Heterocyclyl" steht für einen monocyclischen oder polycyclischen organischen Rest, in dem mindestens ein Cyclo Heteroatom oder 2, 3, 4 oder 5 gleiche oder verschiedene Heteroatome enthält, das/die aus der Gruppe, die N, O und S enthält, ausgewählt ist/sind, wobei der Rest gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist. Beispiele für Heterocyclyl-Reste im Sinne dieser Erfindung sind monocyclische fünf-, sechs- oder siebengliedrige organische Reste mit 1 Heteroatom oder 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen, bei dem/denen es sich um Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel handelt, und deren benzokondensierte Analoga. Eine Untergruppe der Heterocyclyl-Reste bilden die "Heteroaryl"-Reste, bei denen es sich um solche Heterocyclyle handelt, in denen der mindestens eine Cyclo, der das/die Heteroatom/e enthält, heteroaromatisch ist. Jeder Heteroaryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach

gleich oder verschieden substituiert vorliegen. Beispiele für Heterocyclyl-Reste im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Pyrrolidinyll, Tetrahydrofuryll, Piperidinyll, Piperazinyll und insbesondere Morpholinyl. Beispiele für Heteroaryl-Reste sind Pyrrolyl, Furanyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridazinyll, Pyrimidinyl, Pyrazinyll und insbesondere Pyridinyll sowie deren benzokondensierte Analoga. Alle diese Reste können jeweils unsubstituiert oder substituiert vorliegen.

Die Ausdrücke "(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl", "(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl" und "(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl" bedeuten für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß der Cycloalkyl-, Heterocyclyl- bzw. Aryl-Rest über eine C₁₋₆-Alkyl-Gruppe an die mit ihm substituierte Verbindung gebunden ist.

Im Zusammenhang mit "Alkyl", "Alkanyl", "Alkenyl", "Alkinyll" und "Cycloalkyl" versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffatoms durch beispielsweise F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Heterocyclyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Heterocyclyl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Aryl, S-Alkyl-Aryl, S-Heterocyclyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Aryl, O-Alkyl-Aryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heterocyclyl, C(=S)-Heterocyclyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, CO₂-Alkyl-Aryl, C(=O)NH₂, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Heterocyclyl, C(=O)N(Alkyl)₂, C(=O)N(Alkyl-Aryl)₂, C(=O)N(Heterocyclyl)₂, SO-Alkyl, SO₂-Alkyl, SO₂-Alkyl-Aryl, SO₂NH₂, SO₃H, SO₃-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heterocyclyl, wobei unter mehrfach substituierten Resten solche Reste zu verstehen sind, die entweder an verschiedenen oder an gleichen Atomen mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder -CH₂CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CCl-CH₂Cl. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen Substituenten erfolgen. Besonders

bevorzugt für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ist CF₃ als substituiertes Alkyl.

In Bezug auf "Aryl", "Heterocyclyl" sowie "Heteroaryl" versteht man im Sinne dieser Erfindung unter "einfach substituiert" oder "mehrfach substituiert" die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- oder vierfache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems durch einen geeigneten Substituenten. Soweit die Bedeutung dieser geeigneten Substituenten im Zusammenhang mit "Aryl", "Heterocyclyl" oder "Heteroaryl" nicht an anderer Stelle der Beschreibung oder in den Ansprüchen definiert ist, sind geeignete Substituenten F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Heterocyclyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Heterocyclyl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Cycloalkyl, S-Aryl, S-Alkyl-Aryl, S-Heterocyclyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Cycloalkyl, O-Aryl, O-Alkyl-Aryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)-C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heterocyclyl, C(=S)-Heterocyclyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, CO₂-Alkyl-Aryl, C(=O)NH₂, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Heterocyclyl, C(=O)N(Alkyl)₂, C(=O)N(Alkyl-Aryl)₂, C(=O)N(Heterocyclyl)₂, S(O)-Alkyl, S(O)-Aryl, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂NH₂, SO₃H, CF₃, =O, =S; Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und/oder Heterocyclyl; an einem oder ggf. verschiedenen Atomen (wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann). Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten. Besonders bevorzugte Substituenten für Aryl und Heterocyclyl sind C₁₋₆-Alkyl, F, Cl, Br, I, CF₃, OR¹¹, OCF₃, SR¹², SO₂CH₃, SO₂CF₃, Phenyl, CN, CO₂R¹³ und/oder NO₂, wobei R¹¹, R¹² und R¹³ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Benzyl, oder Phenethyl bedeuten.

"Benzokondensiert" bedeutet für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß ein Benzol-Ring an einen anderen Cyclus ankondensiert ist.

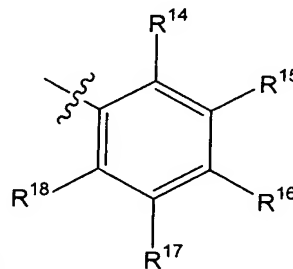
Pharmazeutisch annehmbare (akzeptable) Salze im Sinne dieser Erfindung sind solche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Struktur (I), die bei pharmazeutischer Verwendung
 5 physiologisch – insbesondere bei Anwendung am Säugetier und/oder Menschen – verträglich sind. Solche pharmazeutisch annehmbaren Salze können beispielsweise mit anorganischen oder organischen Säuren gebildet werden.

10 Vorzugsweise werden die pharmazeutisch annehmbaren Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure,
 15 Glutaminsäure oder Asparaginsäure gebildet. Bei den gebildeten Salzen handelt es sich u.a. um Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate, Hydrogencarbonate, Formiate, Acetate, Oxalate, Succinate, Tartrate, Fumarate, Citrate und Glutamate. Ebenfalls bevorzugt sind Solvate und insbesondere die Hydrate der erfindungsgemäßen
 20 Verbindungen, die z.B. durch Kristallisation aus wäßriger Lösung erhalten werden können.

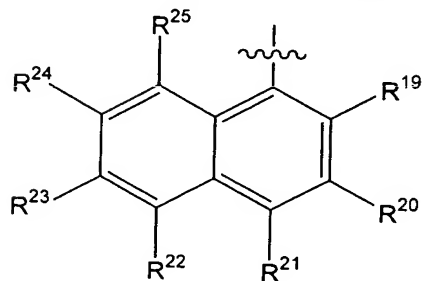
Bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, worin

25 R^1 C₁₋₆-Alkyl oder Aryl bedeutet,
 R^2 C₁₋₆-Alkyl, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ oder Heteroaryl bedeutet,
 wobei
 R^1 und R^2 nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heteraryl sind,
 oder
 30 R^1 und R^2 zusammen $-(CH_2)_m-$, mit $m = 3, 4$ oder 5 bilden;
 R^3 H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, Heteroaryl oder $C(=O)\text{-}R^7$ bedeutet,

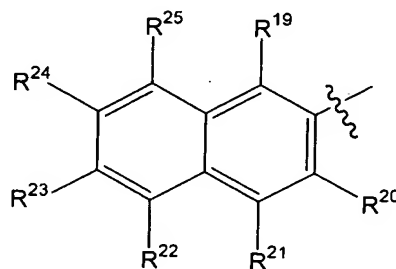
- R^4 H, C_{1-6} -Alkyl, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ oder Heteroaryl bedeutet, oder
- R^3 und R^4 zusammen $-(CH_2)_n-$, mit $n = 4, 5$ oder 6 , oder $-(CH_2)_2-X-$ $(CH_2)_2-$, mit $X = O$ oder NR^8 , bilden;
- 5 R^5 und R^6 unabhängig voneinander C_{1-6} -Alkyl, Aryl oder $(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ bedeuten oder zusammen $-(CH_2)_o-$, mit $o = 4, 5$ oder 6 , oder $-(CH_2)_2-Y-$ $(CH_2)_2-$, mit $Y = O$ oder NR^9 , bilden;
- A Aryl, Heteroaryl, $C(=O)OR^{10}$ oder 2-Propyl bedeutet; wobei
- 10 R^7 C_{1-6} -Alkyl, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, Heteroaryl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heteroaryl}$ bedeutet;
- R^8 und R^9 unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ oder Heteroaryl bedeuten;
- R^{10} C_{1-6} -Alkyl, Aryl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ bedeutet;



- 15 Aryl ein Rest ist, der aus der Gruppe, die



und



umfaßt,

ausgewählt ist;

$R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}$ und R^{25}

unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, F, Cl, Br, I, CF_3 , OR^{11} , OCF_3 , SR^{12} , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , Phenyl, CN, CO_2R^{13} oder NO_2 bedeuten; und

- 20 R^{11}, R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl bedeuten.

Unter diesen Verbindungen sind solche insbesondere bevorzugt, bei denen
 R^1 Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl oder Phenyl bedeutet,

5 R^2 Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl, Pyridinyl bedeutet,

wobei

R^1 und R^2 nicht zugleich Phenyl oder Phenyl und Pyridinyl sind,

oder

10 R^1 und R^2 zusammen $-(CH_2)_m-$, mit $m = 3$ oder 4 , bilden;

R^3 H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl, $-CH_2-Aryl^1$ oder $C(=O)-R^7$ bedeutet,

R^4 H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl oder $-CH_2-Aryl^3$ bedeutet,

15 oder

R^3 und R^4 zusammen $-(CH_2)_n-$, mit $n = 4$ oder 5 , oder $-(CH_2)_2-X-$ (CH_2)₂-, mit $X = O$ oder NR^8 , bilden;

R^5 und R^6 unabhängig voneinander Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, $-CH_2-Phenyl$ bedeuten oder zusammen $-(CH_2)_o-$, mit $o = 4$ oder 5 , oder

20 $-(CH_2)_2-Y-(CH_2)_2-$, mit $Y = O$ oder NR^9 , bilden;

A $Aryl^4$, unsubstituiertes oder einfach oder gleich oder verschieden substituiertes Pyridinyl, $C(=O)OR^{10}$ oder 2-Propyl bedeutet;

wobei

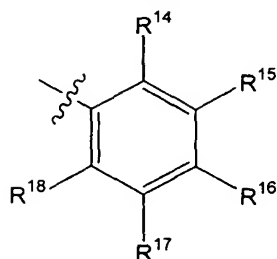
R^7 Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl oder $Aryl^2$ bedeutet;

25

R^8 und R^9 unabhängig voneinander H, Methyl oder Phenyl bedeuten;

R^{10} Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, tert-Butyl oder Benzyl bedeutet; und

Aryl¹, Aryl², Aryl³ und Aryl⁴ unabhängig voneinander



bedeuten, wobei 2, 3, 4 oder 5 der Reste R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ und R¹⁸ für H stehen und die anderen Reste von R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander C₁₋₆-Alkyl, F, Cl, Br, I, CF₃, OR¹¹, OCF₃, SR¹², SO₂CH₃, SO₂CF₃, Phenyl, CN, CO₂R¹³ oder NO₂ bedeuten; und R¹¹, R¹² und R¹³ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl bedeuten.

Ganz besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) sind solche, in denen

R¹ Methyl oder Ethyl bedeutet,

R² Methyl, Ethyl oder Phenyl bedeutet,

oder

R¹ und R² zusammen -(CH₂)₄- bilden;

R³ H, n-Propyl, -CH₂-Phenyl oder C(=O)-R⁷ bedeutet;

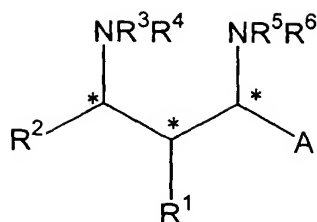
R⁴ H bedeutet;

R⁵ und R⁶ jeweils Methyl bedeuten oder zusammen -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- bilden;

A Phenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Nitrophenyl oder Pyridin-3-yl bedeutet; und

R⁷ Methyl, Phenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl oder 2-Methylphenyl bedeutet.

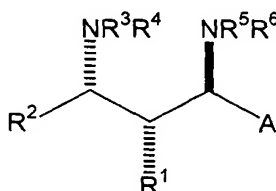
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) weisen stets mindestens drei Asymmetriezentren auf, die in der untenstehenden Formel mit * gekennzeichnet sind:



I

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) können somit als Racemat, in Form eines oder mehrerer ihrer Diastereomeren, d.h. diastereomerenrein oder als Mischung zweier oder mehrerer Diastereomeren, oder in Form eines oder mehrerer ihrer Enantiomeren vorliegen, d.h. enantiomerenrein oder als nichtracemische Mischung von Enantiomeren, und zwar sowohl in Substanz als auch als pharmazeutisch annehmbare Salze dieser Verbindungen. Die Mischungen können in jedem beliebigen Mischungsverhältnis der Stereoisomeren vorliegen.

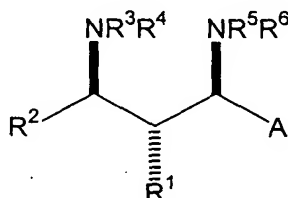
Dabei ist es bevorzugt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, als Diastereomeren der Formel (syn,anti-I)



syn,anti-I

und gegebenenfalls enantiomerenrein vorliegen. Die für die Kennzeichnung der relativen Konfiguration (relativen Stereochemie) gewählte Bezeichnung "syn,anti" ist so zu verstehen, daß die beiden benachbarten Substituenten NR^3R^4 und R^1 in der oben gezeigten Konformation in die gleiche Raumhälfte weisen (= "syn"), während die beiden benachbarten Substituenten R^1 und NR^5R^6 in der gezeigten Konformation in entgegengesetzte Raumhälften (= "anti") weisen (S. Masamune et al., J. Am. Chem. Soc. (1982) 104, 5521-5523).

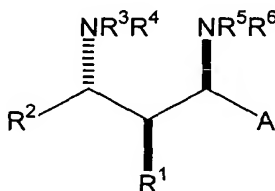
Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) bzw. ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, die als Diastereomeren der Formel (anti,anti-I)



anti,anti-I

und gegebenenfalls enantiomerenrein vorliegen. Die für die Kennzeichnung der relativen Stereochemie gewählte Bezeichnung "anti,anti" ist so zu verstehen, daß die beiden benachbarten Substituenten NR^3R^4 und R^1 in der gezeigten Konformation ebenso in entgegengesetzte Raumhälften weisen (= "anti"), wie die beiden benachbarten Substituenten R^1 und NR^5R^6 .

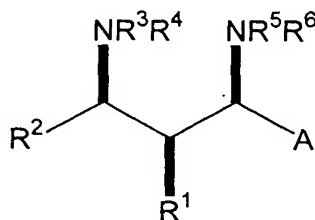
Außerdem bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) bzw. ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, die als Diastereomeren der Formel (anti,syn-I)



anti,syn-I

und gegebenenfalls enantiomerenrein vorliegen. Die für die Kennzeichnung der relativen Stereochemie gewählte Bezeichnung "anti,syn" ist so zu verstehen, daß die beiden benachbarten Substituenten NR^3R^4 und R^1 in der gezeigten Konformation in entgegengesetzte Raumhälften weisen (= "anti"), während die beiden benachbarten Substituenten R^1 und NR^5R^6 in der gezeigten Konformation in die gleiche Raumhälfte (= "syn") weisen.

Ferner sind Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) bzw. ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze bevorzugt, die als Diastereomeren der Formel (syn,syn-I)



syn,syn-I

5 und gegebenenfalls enantiomerenrein vorliegen. Die für die Kennzeichnung der relativen Stereochemie gewählte Bezeichnung "syn,syn " ist so zu verstehen, daß die beiden benachbarten Substituenten NR^3R^4 und R^1 in der gezeigten Konformation ebenso in die gleiche Raumhälfte weisen (= "syn") wie die beiden benachbarten Substituenten R^1 und NR^5R^6 .

10

Beispielhafte und vorteilhafte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind aus der Gruppe ausgewählt, die

- (syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 15 • (syn,syn)-2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-fluorbenzamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-2-Chlor-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 20 • (anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- 25 • (anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-fluorbenzamid oder sein Hydrochlorid

- (anti,anti)-2-Chlor-N-[2-(dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]benzamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-methylbenzamid oder sein Hydrochlorid
- 5 • (syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-methylbenzamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]acetamid oder sein Hydrochlorid
- 10 • (anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]acetamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl]-2-fluorbenzamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- 15 • (syn,syn)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-2-Chlor-N-[2-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 20 • (syn,syn)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-methyl-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid oder sein Hydrochlorid
- 25 • (anti,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-methyl-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 30

- (syn,syn)-2-Chlor-N-{2-[(2-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- 5 • (anti,anti)-2-Chlor-N-{2-[(2-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- 10 • (syn,syn)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-2-fluor-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamide oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- 15 • (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-fluor-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-2-Chlor-N-{2-[dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-methyl-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 20 • (syn,syn)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-N-2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- 25 • (anti,anti)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-acetamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (syn,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- 30 • (anti,anti)N-{2-[Dimethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid

- (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid
- (anti,anti)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-benzamid
- 5 • (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid
- (anti,anti)-2-[Dimethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin
- 10 • (anti,anti)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-acetamid
- (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid
- (anti,anti)-2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin
- 15 • (syn,syn)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (syn,syn)-2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-Chlor-N-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-3-phenyl-propyl)-benzamid
- 20 • (anti,anti)-3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-3-phenyl-propylamin
- (syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-(n-propyl)-amin
- (syn,anti)-2-(Morpholin-4-yl-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-(n-propyl)-amin
- 25 • (syn,anti)-2,N,N-Trimethyl-1,3-diphenyl-N'-propyl-propan-1,3-diamin
- (syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-benzylamin
- (syn,anti)-2-(Morpholin-4-yl-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-benzylamin
- 30 amin

- (syn,anti)-2,N,N-Trimethyl-1,3-diphenyl-N'-benzyl-propan-1,3-diamin
- (syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (syn,anti)-2-(Morpholin-4-yl-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- 5 • (syn,anti)-2,N,N-Trimethyl-1,3-diphenyl-propan-1,3-diamin
- (syn,anti)-2-[(2-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-[(2-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
- 10 • (syn,syn)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (syn,syn)-2-[(2-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
- (syn,syn)-2-(Dimethylamino-pyridin-3-yl-methyl)-cyclohexylamin
- 15 • (anti,anti)-2-(Dimethylamino-pyridin-3-yl-methyl)-cyclohexylamin
- (syn,syn)-2-(Dimethylamino-(2-methoxyphenyl)-methyl)-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-(Dimethylamino-(2-methoxyphenyl)-methyl)-cyclohexylamin
- 20 • (syn,syn)-2-(Dimethylamino-(2-nitrophenyl)-methyl)-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-(Dimethylamino-(2-nitrophenyl)-methyl)-cyclohexylamin

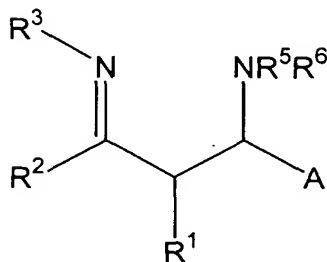
umfaßt.

25

30

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Struktur (I). So können Verbindungen der allgemeinen Struktur (I), in denen R³ für H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl steht und R⁴ für Wasserstoff

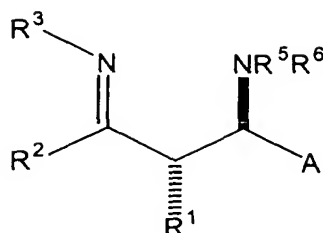
steht, durch Reduktion des korrespondierenden Imins der allgemeinen Formel (II)



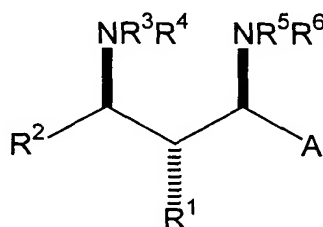
II

- erhalten werden. Geeignete Reduktionsmittel sind beispielsweise komplexe
 5 Hydride, wie z.B. ZnCNBH_3 , das in situ durch Umsetzung von Natriumcyanoborhydrid mit wasserfreiem Zink-(II)-chlorid in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel gebildet werden kann, Diisobutylaluminiumhydrid (= DIBAH, DIBAL), L-Selectride (d.h. Lithium-tri-sec.-butylborhydrid) und LiBH_4 , NaBH_4 , NaBH_3CN und
 10 $\text{NaBH}(\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3)_3$. Die Reduktion erfolgt dabei bei Temperaturen von -70°C bis $+65^\circ\text{C}$, bevorzugt 0°C bis $+40^\circ\text{C}$, über einen Zeitraum von 0,5 h bis 24 h. Dieses Imin-Reduktionsverfahren liefert das Diamin (I) im allgemeinen als ein Gemisch verschiedener denkbare Stereoisomeren (Diastereomergemisch). Alternativ kann die Reduktion auch mit
 15 Wasserstoff (bei einem H_2 -Partialdruck von 1 bis 50 bar) in Gegenwart eines geeigneten Übergangsmetall-Katalysators, z.B. Ni, Pd, Pt oder PtO_2 , bevorzugt in situ, ausgeführt werden.

- Überraschenderweise wurde gefunden, daß das oben dargelegte Imin-
 20 Reduktionsverfahren auch zur diastereoselektiven Synthese von (anti,anti-I) bzw. (syn,syn-I) (mit R^3 und $\text{R}^4 = \text{H}$) angepaßt werden kann: Wird ein Imin (II) mit der relativen Konfiguration anti

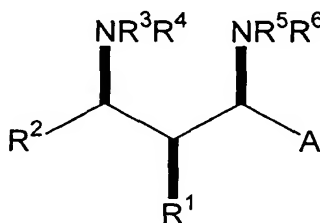
**anti-II**

mit einem geeigneten Reduktionsmittel, insbesondere Zinkcyanoborhydrid, LiBH_4 , NaBH_4 , NABH_3CN oder $\text{NaBH}(\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3)_3$ in einem alkoholischen Lösungsmittel umgesetzt, wird mit hoher Stereoselektivität das Diamin (I) mit der relativen Konfiguration anti,anti

**anti,anti-I**

erhalten. Vorzugsweise wird die Reduktion in Methanol unter langsamem Erwärmen von 0 °C auf Raumtemperatur über 8 bis 24 h, insbesondere 10 bis 14 h, durchgeführt.

Wird hingegen das Imin (anti-II) mit einem geeigneten Reduktionsmittel in einem etherischen Lösungsmittel umgesetzt, so wird nahezu ausschließlich das Diamin (I) mit der relativen Konfiguration syn,syn erhalten:

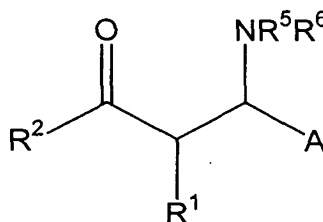
**syn,syn-I**

Vorzugsweise wird diese Reduktion mit L-Selectride oder Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH), insbesondere in THF und unter

Erwärmen von 0 °C bis Raumtemperatur über 8 bis 24 h, insbesondere 10 bis 14 h, durchgeführt.

5 Zur Gewinnung der Diastereomeren des Diamins (I) mit der relativen Konfiguration syn,anti bzw. anti,syn kann das Diastereomerenproduktgemisch des nicht stereoselektiv geführten Imin-Reduktionsverfahrens beispielsweise einer fraktionierten Kristallisation, auch ihrer Salze, oder einer chromatographischen Trennung unterworfen werden.

10 Die im erfindungsgemäßen nicht stereoselektiven Imin-Reduktionsverfahren eingesetzten Imine der Formel (II) sind aus den entsprechenden Mannich-Basen der allgemeinen Struktur (III)

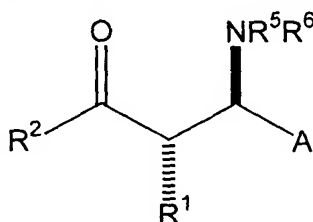


III

15 worin R¹, R², R⁵, R⁶ und A wie für Formel (I) und (II) definiert sind, durch Umsetzung mit Ammoniak oder einem äquivalenten Reagenz (wenn R³ in Formel (II) H bedeutet) bzw. mit einem primären Amin R³NH₂ (wenn R³ in (II) nicht H, sondern C₁-₁₂-Alkyl, C₃-₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁-₆-Alkyl)-C₃-₈-Cycloalkyl, -(C₁-₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C₁-₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet) ohne weiteres zugänglich. Für den Fall, daß R³ = H, ist es
 20 bevorzugt, die Mannich-Base (III) mit Ammoniumacetat in einem etherischen oder alkoholischen Lösungsmittel zu dem Imin (II) umzusetzen, das seinerseits, vorzugsweise in situ, zur erfindungsgemäßen Verbindung (I) reduziert wird. So kann die Umsetzung von (III) mit Ammoniumacetat in wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) bei Temperaturen von 0 °C bis 80 °C,
 25 vorzugsweise bei 20 bis 25 °C und mit einer Reaktionszeit von 0,5 h bis 12 h, vorzugsweise von 30 min bis 120 min, insbesondere 60 min, ausgeführt werden, insbesondere wenn die anschließende Reduktion in THF

ausgeführt wird. Alternativ kann die Umsetzung von (III) mit Ammoniumacetat auch in wasserfreiem Methanol bei Temperaturen von 0 °C bis 80 °C, vorzugsweise bei 20 bis 25 °C und mit einer Reaktionszeit von 0,5 h bis 12 h, vorzugsweise von 30 min bis 120 min, insbesondere 60 min, ausgeführt werden, insbesondere wenn die anschließende Reduktion in Methanol ausgeführt wird.

Analog sind die anti-konfigurierten Imine (anti-II) ausgehend von den entsprechenden anti-konfigurierten Mannich-Basen (anti-III)



10

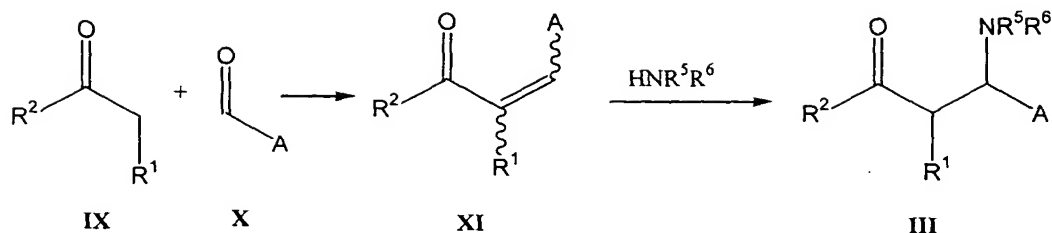
anti-III

zugänglich, indem diese mit dem primären Amin R^3NH_2 bzw. mit Ammoniak oder einem äquivalenten Reagenz, wie z.B. Ammoniumacetat, unter den für die Bildung von (II) oben angegebenen Bedingungen umgesetzt werden.

15

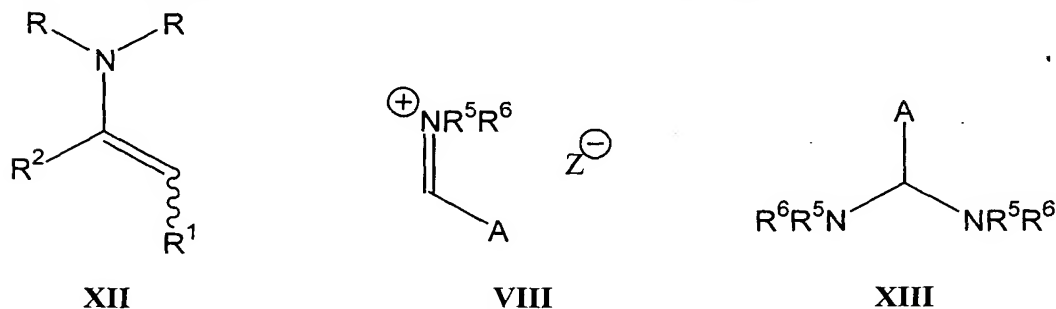
20

Die Herstellung der Mannichbasen (III) ist an sich literaturbekannt und wird z.B. in den Patentanmeldungen EP 1 043 307 A2 und EP 1 043 306 A2, die hiermit in die Offenbarung der vorliegenden Erfindung einbezogen werden, ausführlich dargestellt. So führt die 1,4-Addition sekundärer Amine HNR^5R^6 an Enone der allgemeinen Struktur (XI) – die ihrerseits durch Aldolkondensation von Ketonen der Formel (IX) mit Aldehyden der allgemeinen Formel (X) erhalten werden – zu den gewünschten Mannich-Basen (II) (US-Patent 4,017,637), die in der Regel als Gemisch der Stereoisomeren anfallen.



Die Bedeutung der Reste R^1 , R^2 , R^5 , R^6 und A entspricht der Bedeutung für die Formeln (I) und (II).

- 5 Die so gewonnenen Mannich-Basen (III) können als Gemisch der Stereoisomeren verwendet oder unter Einsatz von im Stand der Technik wohlbekannten Verfahren, wie z.B. Kristallisation oder Chromatographie, in ihre Diastereoisomeren aufgetrennt und als solche umgesetzt werden.
- 10 Alternativ können Mannich-Basen mit vorzugsweise anti-Konfiguration diastereoselektiv durch Umsetzung von Enaminen der allgemeinen Struktur (XII), worin die Reste R z.B. Alkyl bedeuten oder zusammen $-(CH_2)_4-$ oder $-(CH_2)_5-$ bilden, mit Iminiumsalzen der allgemeinen Struktur (VIII), in der Z^\ominus ein geeignetes Gegenion, wie z.B. Cl^\ominus , Br^\ominus , I^\ominus oder $AlCl_4^\ominus$, bedeutet, hergestellt werden (EP 1 043 307 A2 und EP 1 043 306 A2).



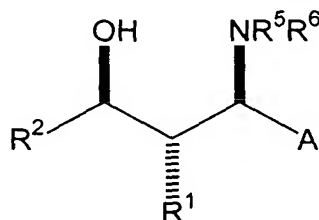
- Die Enamine werden nach literaturbekannten Verfahren aus Ketonen der allgemeinen Struktur (IX) und sekundären Aminen, z.B. Dimethylamin, Pyrrolidin, Piperidin oder Morpholin, hergestellt (Acta Chem. Scand. B 38 (1984) 49-53). Die Iminiumsalze (VIII) werden nach literaturbekannten Verfahren z.B. durch Umsetzung von Aminen der allgemeinen Struktur (XIII) mit Säurechloriden, z.B. Acetylchlorid oder Thionylchlorid (Houben-Weyl – Methoden der Organischen Chemie, E21b (1995) 1925-1929), oder

durch Umsetzung von Aldehyden der Formel (X) mit sekundären Aminen in Gegenwart von Natriumiodid, Trimethylsilyliodid und Triethylamin hergestellt (Synlett (1997) 974-976). Die Iminumsalze (VIII) müssen dabei nicht isoliert werden, sondern können auch in situ erzeugt und mit den Enaminen der Formel (XII) bevorzugt zu den anti-Mannich-Basen (anti-III) umgesetzt werden (Angew. Chem. 106 (1994) 2531-2533). Es ist auch möglich, Ketone der allgemeinen Struktur (IX) direkt mit Iminiumsalzen (VIII) zu Mannich-Basen (III) umzusetzen. Auch in diesem Fall werden bevorzugt die Mannich-Basen (anti-III) mit anti-Konfiguration gebildet.

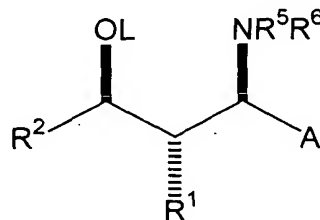
Aus den anti-konfigurierten Mannich-Basen (anti-III) können, falls erforderlich, auch die entsprechenden syn-konfigurierten Isomeren (syn-III) dadurch gewonnen werden, daß die Mannich-Base (anti-III) in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. einem Alkohol, wie Methanol oder Ethanol, oder Wasser, gelöst, mit einer hinreichend starken Säure, z.B. wäßrige Salzsäure, verdünnte Schwefelsäure oder konz. Essigsäure, versetzt und etwa 8 bis 24 h gerührt wird; dabei ist es für die gewünschte Epimerisierung wesentlich, daß die gelöste Mannich-Base (III) nicht aus der Lösung ausfällt oder auskristallisiert, sondern in Lösung bleibt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels werden die anti-Mannich-Base (anti-III) und die syn-Mannich-Base (syn-III) als Diastereomerengemisch, zumeist in einem Verhältnis von 1 : 1, erhalten, das nach herkömmlichen Methoden (Kristallisation, Chromatographie) aufgetrennt werden kann.

Ein weiteres erfindungsgemäßes Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (I), in denen R^3 und R^4 jeweils H bedeuten, geht von einem Aminoalkohol der allgemeinen Struktur (IV) aus, der in einem Verfahrensschritt (a) in das korrespondierende Mesylat bzw. Tosylat der Formel (V), worin L Mesyl (CH_3SO_2-) oder Tosyl ($4\text{-CH}_3\text{-Phenyl-SO}_2-$) bedeutet, beispielsweise durch Umsetzung von (IV) mit Mesylchlorid ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$) bzw. Tosylchlorid (p-Toluolsulfonsäurechlorid, $4\text{-CH}_3\text{-Phenyl-SO}_2\text{Cl}$) in Gegenwart einer Base

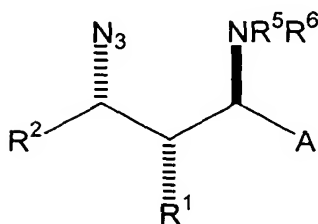
- (z.B. Triethylamin), überführt wird; anschließend wird das Mesylat bzw. Tosylat (V) in einem Verfahrensschritt (b) beispielsweise mit Natriumazid zu dem Azid (VI) umgesetzt, welches in einem Verfahrensschritt (c) unter Reduktion in das erfindungsgemäße Diamin der Formel (I) überführt wird.
- 5 Die Reduktion erfolgt hierbei nach literaturbekannten Verfahren, z.B. mit Natriumborhydrid in Gegenwart katalytischer Mengen Kobalt-(II)-bromid (D. M. Tschaen et al., J. Org. Chem. (1995) 60, 4324-4330) oder mit Lithium-aluminiumhydrid in Diethylether.
- 10 Dieses Verfahren kann auch so angewandt werden, daß eine erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) bevorzugt in einer bestimmten relativen Konfiguration erhalten wird. Geht man von einem Aminoalkohol der allgemeinen Struktur (anti,anti-IV) – ein Aminoalkohol (I) mit der relativen Konfiguration (anti,anti) – aus, so verläuft der
- 15 Verfahrensschritt (a') bevorzugt unter Erhalt der relativen Stereochemie zu der Verbindung (anti,anti-V), während die anschließende Azidbildung (b') unter Inversion der Konfiguration des Stereozentrums am O-L-Kohlenstoff-Atom verläuft und somit das Azid (syn,anti-VI) ergibt. Die anschließende Reduktion von (syn,anti-VI) ergibt das Diamin (syn,anti-I).



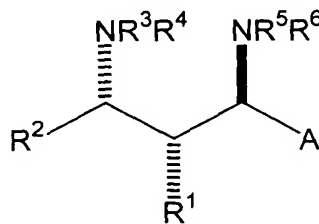
anti,anti-IV



anti,anti-V



syn,anti-VI



syn,anti-I

Entsprechend ist auch das Diamin (anti,anti-I) stereoselektiv zugänglich, wenn man das erfindungsgemäße Verfahren mit einem Aminoalkohol der allgemeinen Struktur (syn,anti-IV) beginnt und über das Mesylat bzw.

- 5 Tosylat der allgemeinen Struktur (syn,anti-V) zu dem Azid der allgemeinen Struktur (anti,anti-VI) führt, das abschließend zum Diamin (anti,anti-I) reduziert wird.

- 10 Die in diesem Verfahren eingesetzten Aminoalkohole der Formel (IV) sind gemäß EP 0 143 306 A2 ausgehend von den entsprechenden Mannich-Basen (III) durch Reduktion mit einem Reduktionsmittel, wie z.B. Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder einem komplexen Analogon dieser Verbindungen, bei -70 bis +110 °C in geeigneten Lösungsmitteln, z.B.
- 15 Diethylether, THF, Methanol oder Ethanol, erhältlich. Geht man beispielsweise von einer Mannich-Base mit anti-Konfiguration (anti-III) aus, so wird bei Reduktion mit NaBH₄ in Ethanol bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von 8 bis 16 h der entsprechende (anti,anti-IV)-Aminoalkohol erhalten. Wird hingegen zur Reduktion der Mannich-Base (anti-III) DIBAH
- 20 oder L-Selectride in THF verwendet, so erhält man den (syn,anti-IV)-Aminoalkohol in hoher Diastereomerenreinheit. Bei Reduktion einer Mannich-Base (III), die nicht in diastereomerenreiner oder -angereicherter Form vorliegt, wird üblicherweise eine Mischung der verschiedenen Stereoisomeren des Aminoalkohols (IV) erhalten, die – falls erforderlich –
- 25 mit bekannten Methoden (Kristallisation, Chromatographie) in die Diastereomeren und ggf. auch die Enantiomeren aufgetrennt werden kann.

- Alternativ zu dem Tosyl/Mesyl-Azid-Verfahren kann der Aminoalkohol (IV) auch mittels Mitsunobu-Reaktion durch Umsetzung zunächst mit Azo-
- 30 dicarbonsäuredimethyl- oder -diethylester, Triphenylphosphan und einem Phthalimid und anschließend mit Hydrazin in das korrespondierende Diamin (I) überführt werden (O. Mitsunobu, Synthesis (1981) 1-28). Da

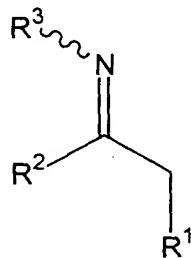
diese Reaktion unter Inversion der Stereochemie am O-Kohlenstoffatom abläuft, kann mit ihrer Hilfe aus dem Alkohol (anti,anti-IV) stereoselektiv das Diamin (syn,anti-I), aus (syn,anti-IV) hingegen stereoselektiv das Diamin (anti,anti-I) erhalten werden.

5

In einem weiteren erfindungsgemäßen Verfahren werden Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) mit $R^3 = \text{H, C}_{1-12}\text{-Alkyl, C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl, Aryl, }-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl, }-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl, Heterocyclyl oder }-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ und $R^4 = \text{H}$ – und zwar bevorzugt die Diastereomeren (syn,anti-I) (mit der relativen Konfiguration syn,anti) erhalten –, das durch folgende Verfahrensschritte gekennzeichnet ist:

10

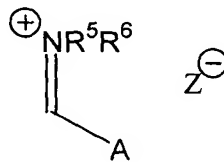
(aa) Umsetzung eines Imins der allgemeinen Struktur (VII)



VII

worin R^1 und R^2 wie für Formel (I) definiert sind und $R^3 = \text{H, C}_{1-12}\text{-Alkyl, C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl, Aryl, }-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl, }-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl, Heterocyclyl, }-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ bedeutet, mit einem Iminiumsalz der allgemeinen Struktur (VIII)

15



VIII

20

worin R^5, R^6, A und Z^\ominus wie oben definiert sind; und

(bb) anschließende Reduktion des oder der in dem Verfahrensschritt (aa) gebildeten Zwischenprodukts/e. Vorzugsweise erfolgt die Reduktion mit

einem komplexen Hydrid oder mit molekularem Wasserstoff (H_2 -Partialdruck von 1 bis 50 bar) in Gegenwart eines Übergangsmetall-Katalysators (Ni, Pd, Pt, PtO_2).

- 5 Geeignete komplexe Hydride sind z.B. Natriumborhydrid, Natriumcyano-
borhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder ein
komplexes Analogon dieser Verbindungen, die bei -70 bis $+110$ °C in
geeigneten Lösungsmitteln, z.B. Diethylether, THF, Methanol oder Ethanol,
ggf. im Gemisch mit Methylenchlorid, eingesetzt werden können.

10

Die Imine (VII) sind ausgehend von den entsprechenden Ketonen (IX)
durch Umsetzung mit Ammoniak oder Ammoniumacetat ($R^3 = H$) bzw.
primären Aminen R^3NH_2 ($R^3 \neq H$) nach literaturbekannten Verfahren (J.
March, Advanced Organic Chemistry, New York, Chichester, Brisbane,
15 Toronto, Singapore, 3. Aufl., (1985), S. 796-798).

20

Wird bei diesem (Imin+Iminiumsalz)-Verfahren ein Imin (VII) verwendet, für
das $R^3 = (CH_2)_n$ -Phenyl bedeutet, wobei Phenyl mit C_{1-6} -Alkyl substituiert
sein kann, handelt es sich also bei dem Imin (VII) um ein N-Benzyl-
substituiertes Imin (wobei der Benzyl-Rest alkylsubstituiert sein kann), so
kann dieser Benzylrest im erfindungsgemäßen Produkt (I) mit $R^3 = \text{Benzyl}$
(ggf. alkylsubstituiert) durch Umsetzung mit Wasserstoff (H_2) in Gegenwart
eines Übergangsmetalls (z.B. Palladium, Platin oder Nickel) entfernt und so
das Diamin (I) mit $R^3 = R^4 = H$ erhalten werden. Dieser Verfahrensschritt
25 (cc) wird vorzugsweise mit Palladium an 10% Kohlenstoff als
Übergangsmetall, bevorzugt in Methanol, ausgeführt.

30

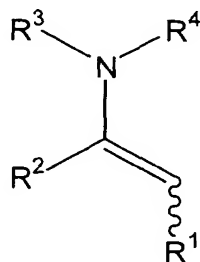
Mit diesem erfindungsgemäßen Verfahren sind somit auch syn,anti-
konfigurierte Diamine der allgemeinen Struktur (I) diastereoselektiv
zugänglich.

Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) mit $R^3 = H$ und $R^4 = H$, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ können – unabhängig davon, ob sie als Racemat, in Form eines oder mehrerer Diastereomeren oder eines oder mehrerer Enantiomeren vorliegen – durch Umsetzung mit einem Acylierungsreagenz in die korrespondierenden Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) mit $R^3 = C(=O)\text{-}R^7$ überführt werden, wobei R^7 wie oben definiert ist. Vorzugsweise ist das Acylierungsmittel ein Säurechlorid der allgemeinen Formel $R^7\text{-C}(=O)\text{-Cl}$, worin R^7 C_{1-6} -Alkyl, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ bedeutet.

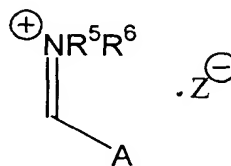
In literaturbekannter Weise können die Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) mit $R^3 = H$ und $R^4 = H$, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ auch alkyliert oder einer reduktiven Aminierung mit Aldehyden oder Ketonen (s. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 3. Aufl., (1985), 798-800) unterworfen werden, so daß die entsprechenden Verbindungen (I), in denen R^3 und/oder R^4 C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ bedeutet/n, ohne weiteres zugänglich sind. Diamine der allgemeinen Struktur (I) mit R^3 (oder R^4) = H können dann ebenfalls einer Acylierung (so daß R^3 bzw. R^4 $\text{-C}(=O)\text{-}R^7$ bedeutet) unterworfen werden, vorzugsweise mit einem wie oben definierten Säurechlorid $\text{Cl-C}(=O)\text{-}R^7$.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen die Reste R^3 und R^4 C_{1-12} -Alkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ bedeuten oder zusammen $-(CH_2)_n\text{-}$, mit $n = 3, 4, 5, 6$ oder 7 , oder $-(CH_2)_2\text{-X-(CH}_2)_2\text{-}$, mit $X = O, S$ oder NR^8 , bilden, wobei $-(CH_2)_n\text{-}$ bzw. $-(CH_2)_2\text{-X-(CH}_2)_2\text{-}$ unsubstituiert oder mit C_{1-6} -Alkyl substituiert ist, sind beispielsweise auch durch Umsetzung des entsprechenden Enamins (XII) mit einem entsprechenden Iminiumsalz

(VIII) und anschließender Reduktion mit beispielsweise NaBH_4 in Methanol zugänglich (Synlett (1997) 177-178).



XII



VIII

Dabei entsteht bevorzugt das syn,anti-Diastereomere der Verbindung (I).

- 5 Die in den zur Herstellung der erfindungsgemäßen Diamine der allgemeinen Struktur (I) verwendeten Verfahren eingesetzten Ausgangsverbindungen, Reagenzien und Lösungsmittel sind, soweit in der Beschreibung nichts anderes angegeben ist, kommerziell erhältlich (von Acros, Geel; Avocado, Port of Heysham; Aldrich, Deisenhofen; Fluka, Seelze; 10 Lancaster, Mülheim; Maybridge, Tintagel; Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen; TCI, Japan) oder können nach im Stand der Technik allgemein bekannten Verfahren hergestellt werden.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) können sowohl in Substanz als auch als Salz isoliert werden. Die erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Struktur (I) wird üblicherweise nach erfolgter Umsetzung gemäß dem oben beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren und anschließender herkömmlicher Aufarbeitung erhalten. Die so 20 gewonnene oder in-situ ohne Isolierung gebildete Verbindung der allgemeinen Struktur (I) kann dann beispielsweise durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, 25 Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in das

korrespondierende Salz überführt werden. Bei den gebildeten Salzen handelt es sich u.a. um Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate, Hydrogencarbonate, Formiate, Acetate, Oxalate, Succinate, Tartrate, Fumarate, Citrate und Glutamate. Die besonders bevorzugte Hydrochloridbildung kann auch durch Versetzen der in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Butan-2-on (Methylethylketon), gelösten Base mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl), vorteilhaft in Gegenwart von Wasser, herbeigeführt werden.

- 10 Soweit die Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) in dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren als Racemate oder als Mischungen ihrer verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereomeren erhalten werden, können diese Mischungen nach im Stand der Technik wohlbekannten Verfahren aufgetrennt werden. Geeignete Methoden sind u.a. chromatographische Trennverfahren, insbesondere Flüssigkeitschromatographie-Verfahren unter Normal- oder erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation. Dabei können insbesondere einzelne Enantiomeren z.B. mittels HPLC an chiraler Phase oder mittels Kristallisation von mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, gebildeten diastereomeren Salzen voneinander getrennt werden.

- 25 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend mindestens eine wie oben definierte Verbindung der allgemeinen Struktur (I), oder eines ihrer pharmazeutischen Salze, insbesondere das Hydrochlorid-Salz. Vorzugsweise enthält das erfindungsgemäße Arzneimittel in einer pharmazeutischen Zusammensetzung mindestens eine der oben beispielhaft genannten Verbindungen in Substanz oder als pharmazeutisch annehmbares Salz und gegebenenfalls weitere Wirk- und Hilfsstoffe. Dabei kann das erfindungsgemäße Diamin (I) als Racemat, in Form eines oder mehrerer Diastereomeren oder eines oder mehrerer Enantiomeren vorliegen.

Da sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) überraschend als analgetisch wirksam erwiesen haben, werden die sie enthaltenden erfindungsgemäßen Arzneimittel vorzugsweise in der

5 Prophylaxe und/oder Therapie von Schmerzzuständen, wie z.B. akuter Schmerz, chronischer Schmerz bzw. neuropathischer Schmerz, insbesondere starker bis stärkster Schmerzen, eingesetzt. Es hat sich auch gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Diarrhoe, Harninkontinenz, Juckreiz und/oder Tinnitus

10 aurium eingesetzt werden können.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung eines Diamins der Formel (I) oder eines seiner pharmazeutisch annehmbaren Salze zur Herstellung eines Medikaments

15 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Schmerz, Diarrhoe, Harninkontinenz, Juckreiz und/oder Tinnitus aurium.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel, Medikamente und pharmazeutischen Zusammensetzungen können als flüssige, halbfeste oder feste

20 Arzneiformen und in Form von z.B. Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Granulaten, Tabletten, Pellets, transdermale therapeutische Systeme, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen oder Aerosolen vorliegen und verabreicht werden und enthalten neben mindestens einer

25 erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur (I) je nach galenischer Form und in Abhängigkeit vom Applikationsweg pharmazeutische Hilfsstoffe, wie z.B. Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, oberflächenaktive Stoffe, Farbstoffe, Konservierungsstoffe, Sprengmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Aromen

30 und/oder Bindemittel. Diese Hilfsstoffe können beispielsweise sein: Wasser, Ethanol, 2-Propanol, Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose,

Saccharose, Dextrose, Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine, Sorbitol, Inositol, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Paraffine, Wachse, natürliche und synthetische

5 Gummis, Akaziengummi, Alginate, Dextran, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Zinkstearat, Glycerylstearat, Natriumlaurylsulfat, genießbare Öle, Sesamöl, Kokusnußöl, Erdnußöl, Sojabohnenöl, Lecithin, Natriumlactat, Polyoxyethylen- und -propylen-

10 fettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Sorbinsäure, Benzoessäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Tanninsäure, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumoxid, Zinkoxid, Siliciumdioxid, Titanoxid, Titandioxid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat, Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat, Dicalciumphosphat, Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin, Crospovidon, Agar und

15 Bentonit.

Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel/Medikament oral, subkutan, parenteral, intravenös, vaginal, pulmonal, intraperitoneal, transdermal,

20 intramuskulär, nasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich u.a. Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen,

25 Suspensionen, leicht rekonstituierbare Pulver zur Inhalation sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Rektal, transmucosal, parenteral, oral oder

30 perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) verzögert freisetzen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen erfolgt mit Hilfe von im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's
5 Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind.

10 So kann z.B. für eine feste Formulierung, wie eine Tablette, der Wirkstoff des Arzneimittels, d.h. eine Verbindung der allgemeinen Struktur (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, mit einem pharmazeutischen Träger, z.B. herkömmlichen Tabletteninhaltsstoffen, wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder pharmazeutisch akzeptable Gummis, und pharma-
15 zeutischen Verdünnungsmitteln, wie z.B. Wasser, granuliert werden, um eine feste Zusammensetzung zu bilden, die eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in homogener Verteilung enthält. Unter einer homogenen Verteilung wird hier verstanden, daß der Wirkstoff gleichmäßig über die gesamte
20 Zusammensetzung verteilt ist, so daß diese ohne weiteres in gleich wirksame Einheitsdosis-Formen, wie Tabletten, Pillen oder Kapseln, unterteilt werden kann. Die feste Zusammensetzung wird anschließend in Einheitsdosis-Formen unterteilt. Die Tabletten oder Pillen des erfindungsgemäßen Arzneimittels bzw. der erfindungsgemäßen
25 Zusammensetzungen können auch überzogen oder auf andere Weise komprimiert werden, um eine Dosisform mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen. Geeignete Beschichtungsmittel sind u.a. polymere Säuren und Mischungen von polymeren Säuren mit Materialien wie z.B. Schellack, Cetylalkohol und/oder Celluloseacetat.

30 Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert und ist abhängig vom Gewicht, dem Alter und der Krankheitsgeschichte des

Patienten, sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,005 bis 500 mg/kg, insbesondere 0,05 bis 5 mg/kg, vorzugsweise 2 bis 250 mg/kg Körpergewicht wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur (I) appliziert.

Nachfolgend wird die vorliegende Erfindung durch Beispiele weiter erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

10

Beispiele

Vorbemerkungen

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden von Acros, Geel; Avocado, Port of Heysham; Aldrich, Deisenhofen; Fluka, Seelze; Lancaster, Mülheim; Maybridge, Tintagel; Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen bzw. TCI, Japan durch Kauf erworben oder nach üblichen und im Stand der Technik bekannten Verfahren synthetisiert.

20

Wasserfreies THF wurde frisch über Kalium unter einer Argon-Atmosphäre destilliert.

25

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt. Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie und MPLC wurde Kieselgel 60 (0.040 - 0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, oder Al₂O₃, neutral, der Firma Macherey-Nagel, Düren, eingesetzt.

30

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert. Alle angegebenen Temperaturen sind unkorrigiert.

Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für chromatographische Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen (V/V) angegeben.

ESI-Massenspektren wurden aufgenommen mit einem LCQ Classic Massenspektrometer der Firma Finnigan, die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit einem 300-(75-)MHz- Avance-DPX-300-NMR-Gerät, einem 600-(150-)MHz-Avance-DRX-600-NMR-Gerät oder einem Bruker-ARX-200-NMR-Gerät der Firma Bruker aufgenommen, wobei Tetramethylsilan als interner Standard verwendet wurde. IR-Spektren wurden mit einem Nicolet 510 P FT-IR Spektrometer aufgenommen. GC/MS-Daten wurden mit einem Finnigan MAT Magnum System 240-Gerät erhalten. Elementaranalysen wurden, soweit durchgeführt, mit einem Perkin Elmer Elemental Analyser durchgeführt und lieferten hinreichende Elementaranalysen-Ergebnisse: $\text{C} \pm 0.34$, $\text{H} \pm 0.28$, $\text{N} \pm 0.19$.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1; Imin+Iminiumsalz-Verfahren)

Die Reaktionen wurden unter einer Argon-Atmosphäre ausgeführt. Eine Lösung des Imins (VII) (2,5 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (2,5 mL) wurde auf $-80\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Das Iminiumsalz (VIII) (2,5 mmol) wurde dann unter Rühren in einer Portion hinzugegeben. Die Mischung wurde gerührt, und man ließ die Temperatur über 2-3 h auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ ansteigen. Die Reaktionsmischung wurde für 15 h bei dieser Temperatur in einem Tiefkühlgerät aufbewahrt. Dann wurde NaBH_4 (40 mmol) in MeOH (10 mL) hinzugegeben, und man ließ die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen. Nach 5-stündigem Rühren bei Umgebungstemperatur wurde HCl (5 mL, 6 N) hinzugegeben, und die Mischung wurde einige Male mit Et_2O gewaschen. Anschließend wurden die wäßrige Schicht durch Zugabe von NH_3 (25 % NH_3 : H_2O = 1 : 1) alkalisch gemacht und das erfindungsgemäße Diamin (I) mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde an einem Rotationsverdampfer entfernt, und der

Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Al_2O_3 (CH_2Cl_2 / MeOH) gereinigt. Die letzte eluierte Fraktion war das Diamin (I).

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV 2; Debenzylierung des Diamins (I) mit $\text{R}^3 = -\text{CH}_2\text{-Phenyl}$)

Eine Lösung des benzylierten Diamins (I) in wasserfreiem MeOH (10 mL) wurde bei Raumtemperatur in Gegenwart von 10 % Pd / C (20 mg) gerührt, und H_2 wurde in die Mischung eingeleitet, bis die Debenzylierung vollständig war (DC-Kontrolle). Nach Entfernen des Katalysators mittels Filtration über Celite wurde das Filtrat eingedampft, um das debenzylierte Diamin (I) zu ergeben. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Al_2O_3 (CH_2Cl_2 / $\text{MeOH} = 95 : 5$) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (AAV 3; Azid-Methode)

Herstellung der Mannich-Basen (III)

Zu einer Lösung von wasserfreiem NaI (getrocknet bei 140°C im Vakuum) in trockenem MeCN (5,5 mmol; $c \approx 1 \text{ mol/l}$) wurden Dimethylamin-Hydrochlorid (2,5 mmol), NEt_3 (5 mmol) und Me_3SiCl (5,5 mmol) hinzugegeben. Nach Rühren für 30 min bei Umgebungstemperatur wurde der Aldehyd A-CHO (2,5 mmol) hinzugegeben, und das Rühren wurde für weitere 30 min fortgesetzt. Dann wurde als Enamin 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen (2,5 mmol) hinzugegeben, und die Mischung wurde für weitere 60 min gerührt. Danach wurde die Mischung mit wäßr. HCl (5 mL, 37 % $\text{HCl} : \text{H}_2\text{O} = 1 : 1$) angesäuert, für 10 min gerührt und mit Et_2O (3 x 50 mL) gewaschen. Anschließend wurde verdünnter NH_3 (25 mL, 25 % $\text{NH}_3 : \text{H}_2\text{O} = 1 : 4$) unter heftigem Rühren hinzugegeben, und die Mannich-Base (III) wurde mit CH_2Cl_2 or Et_2O (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über NaSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde schließlich an einem Rotationsverdampfer ohne Erwärmen entfernt.

Herstellung der Aminoalkohole (IV)

Die Mannich-Base (III) (1 mmol) wurde in Ethanol (10 mL) gelöst, NaBH₄ (2,5 mmol) wurden hinzugegeben, und die Mischung wurde für 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde wäßr. HCl (37 % HCl : H₂O = 1 : 1, 10 mL) hinzugegeben, und die Mischung wurde einige Male mit Et₂O (50 mL) gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde durch Zugabe von NH₃ (25 % NH₃ : H₂O = 1 : 1) alkalisch gemacht. Das Produkt wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) extrahiert, und die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, um ein gelbes Öl zu erhalten. Das Produkt (IV) wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Mesylierung des Aminoalkohols (IV)

Zu einer Lösung des Aminoalkohols (IV) (2 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) wurden bei 0°C Mesylchlorid (2,4 mmol) und NEt₃ (3 mmol) hinzugegeben. Nach 1 h war die Reaktion vollständig (DC-Kontrolle). Die Mischung wurde mit CH₂Cl₂ (10 mL) verdünnt und zweimal mit wäßr. Na₂CO₃-Lösung und einmal mit Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, um das Mesylat (V) als ein gelbes Öl zu ergeben, das in den nachfolgenden Reaktionen ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

Bildung des Azids (VI)

Eine Lösung von NaN₃ (20 mmol) und des Mesylats (V) (2 mmol) in DMSO (40 mL) wurde für 3 h auf 50 °C erhitzt. Das DC zeigte den vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials. Die Reaktion wurde mit Salzlösung gequenchet und mit CH₂Cl₂ (50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde dreimal mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung und einmal mit Salzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Azid (VI) als ein braunes Öl erhalten. Das rohe Produkt (VI) wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Reaktion eingesetzt.

Reduktion des Azids (VI) zum Diamin (I)

Eine Lösung des Azids (VI) (1 mmol) in Et₂O wurde langsam zu einer Suspension von LiAlH₄ (1,5 mmol) in Et₂O hinzugegeben. Nach 4 h wurde die Reaktion sehr langsam mit Wasser und HCl (37 % HCl : H₂O = 1 : 1) gequencht. Nach dem Alkalischemachen wurde das Produkt mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert und mit Wasser (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und an Al₂O₃ (CH₂Cl₂ / MeOH = 95 : 5) chromatographiert, um das Diamin (I) als ein gelbliches Öl zu ergeben.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 (AAV 4; Aminoimin(II)-Reduktions-Verfahren)Variante (A)

Eine Lösung von Ammoniumacetat (12,1 mmol) und der Mannich-Base (III) (1,8 mmol) in THF wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von L-Selectride in THF (3,6 mmol) wurde bei 0°C hinzugegeben, man ließ die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen und rührte weiter über Nacht. HCl (5 mL, 6 N) wurde hinzugegeben und die Mischung einige Male mit Et₂O gewaschen. Anschließend wurde die wäßrige Phase mit NH₃ (25 % NH₃ : H₂O = 1 : 1) alkalisch gemacht, und das Diamin (I) wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde an einem Rotationsverdampfer entfernt, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Al₂O₃ (CH₂Cl₂ / MeOH) gereinigt. Die letzte eleuierte Fraktion war das Diamin (I).

Variante B

Eine Lösung von Ammoniumacetat (12,1 mmol) und der Mannich-Base (III) (1,8 mmol) in THF wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von DIBAH in *n*-Hexan (3,6 mmol) wurde bei 0°C hinzugegeben. Man ließ die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen und rührte weiter über Nacht. HCl (5 mL, 6 N) wurde hinzugegeben und die Mischung einige Male with Et₂O gewaschen. Anschließend wurden die wäßr. Phase durch Zugabe

von NH_3 (25 % NH_3 : H_2O = 1 : 1) alkalisch gemacht und das Diamin (I) mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde an einem Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels

5 Säulenchromatographie an Al_2O_3 (CH_2Cl_2 / MeOH) gereinigt. Die letzte eluierte Fraktion war das Diamin (I).

Variante C

10 NaCNBH_3 (2,1 mmol) wurde zu einer Suspension von ZnCl_2 in MeOH bei 0°C hinzugegeben. Nach Rühren für 1 h bei dieser Temperatur wurden die Mannich-Base (III) (1,8 mmol) und Ammoniumacetat (12,1 mmol) in einer Portion hinzugegeben. Die Mischung wurde gerührt und man ließ die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen. Es wurde weiter über Nacht gerührt. HCl (5 mL, 6 N) wurde hinzugegeben und die Mischung einige

15 Male mit Et_2O gewaschen. Anschließend wurden die wäßrige Phase durch Zugabe von NH_3 (25 % NH_3 : H_2O = 1 : 1) alkalisch gemacht und das Diamin (I) mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde an einem Rotationsverdampfer entfernt, und der Rückstand wurde mittels

20 Säulenchromatographie an Al_2O_3 (CH_2Cl_2 / MeOH) gereinigt. Die letzte eluierte Fraktion war das Diamin (I).

Allgemeine Arbeitsvorschrift 5 (AAV 5; Acylierungsverfahren)

Das Reaktionsgefäß wurde im Trockenschrank ausgeheizt. Das Diamin (I)

25 (mit $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$) (600 mg) wurde vorgelegt, und eine Lösung von 1,3 Moläquivalenten Triethylamin in Dichlormethan (V/V = 1 : 8), die eine Spur 4-Dimethylaminopyridin enthielt, wurde zugegeben. Anschließend wurden 1,3 Moläquivalente des Säurechlorids $\text{R}^7\text{-C(=O)-Cl}$ bei -10°C zugegeben und über Nacht unter Erwärmung auf Raumtemperatur gerührt. Nach

30 erneuter Abkühlung -10°C wurden 2 ml 5 N KOH-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase nochmals mit 4 ml 0,1 N KOH-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat

getrocknet und bei 40 °C im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde über MPLC (Fließmittel n-Hexan; allmählicher Zusatz von Diethylether auf bis zu 100%) aufgereinigt. Die abschließende Hydrochloridfällung erfolgte durch Lösen der Rohbase in ca. 10 ml 2-Butanon je Gramm Base, anschließende Zugabe eines halben Moläquivalents Wasser, gefolgt von 1,1 Moläquivalenten Chlortrimethylsilan und Rühren über Nacht. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

10 Allgemeine Arbeitsvorschrift 6 (AAV 6; Hydrochlorid-Bildung)

Zur Hydrochlorid-Fällung wurde die Rohbase (I) in ca. 10 ml 2-Butanon je Gramm Base aufgenommen. Dann wurden 0,5 Moläquivalente Wasser, gefolgt von 1,1 Moläquivalenten Chlortrimethylsilan hinzugegeben und über Nacht gerührt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

Die nach den AAV 1-6 beispielhaft hergestellten Verbindungen sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Die Bestimmung der Stereochemie erfolgte mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Untersuchungen, insbesondere durch Vergleich der chemischen Verschiebungen der C-Atome $\text{C-NR}^3\text{R}^4$, C-R^1 und C-A im ^{13}C -NMR-Spektrum der erfindungsgemäßen Verbindungen untereinander und mit den Verschiebungen der entsprechenden C-Atome im ^{13}C -NMR-Spektrum von (anti,anti)-1-Hydroxy-2-(pyrrolidin-phenyl-methyl)-cyclohexan und (syn,anti)-1-Hydroxy-2-(pyrrolidin-phenyl-methyl)-cyclohexan.

Tabelle 1

Beispiels-Nr.	Verbindung	Herstellungsverfahren (AAV)
1	(syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]benzamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
1a	(syn,syn)-2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexylamin	4A/B
2	(syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-fluorbenzamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
3	(syn,syn)-2-Chlor-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-benzamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
4	(syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-methylbenzamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
5	(anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-benzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
5a	(anti,anti)-2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexylamin	4C
6	(anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-fluorbenzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
7	(anti,anti)-2-Chlor-N-[2-(dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]benzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
8	(anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-methylbenzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
9	(syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]acetamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
10	(anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]acetamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
11	(syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl]-2-fluorbenzamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
11a	(syn,syn)-2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexylamin	4A/B
12	(syn,syn)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
13	(syn,syn)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
14	(syn,syn)-2-Chlor-N-[2-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6

Beispiels-Nr.	Verbindung	Herstellungsverfahren (AAV)
15	(syn,syn)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-methyl-benzamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
16	(anti,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
16a	(anti,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin	4C
17	(anti,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
18	(anti,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-methyl-benzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
19	(syn,syn)-2-Chlor-N-{2-[(2-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-benzamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
19a	(syn,syn)-2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin	4A/B
20	(anti,anti)-2-Chlor-N-{2-[(2-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-benzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
20a	(anti,anti)-2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin	4C
21	(syn,syn)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-2-fluor-benzamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
22	(anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
22a	(anti,anti)-2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin	4C
23	(anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-fluor-benzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
24	(anti,anti)-2-Chlor-N-{2-[dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
25	(anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-methyl-benzamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6
26	(syn,syn)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid-Hydrochlorid	4A/B + 5 + 6
26a	(syn,syn)-N-2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin	4A/B
27	(anti,anti)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-acetamid-Hydrochlorid	4C + 5 + 6

Beispiels-Nr.	Verbindung	Herstellungsverfahren (AAV)
28	(syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin	1 + 2
29	(syn,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid	1
30	(anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid	4C + 5
30a	(anti,anti)-2-[Dimethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin	4C
31	(anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid	4C + 5
33	(anti,anti)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-benzamid	4C + 5
35	(anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid	4C + 5
36	(anti,anti)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-acetamid	4C + 5
37	(anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid	4C + 5
38	(syn,syn)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin	4A/B
40	(anti,anti)-2-Chlor-N-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-3-phenyl-propyl)-benzamid	4C + 5
40a	(anti,anti)-3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-3-phenyl-propylamin	4C
41	(syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-(n-propyl)-amin	1
42	(syn,anti)-2-(Morpholin-4-yl-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-(n-propyl)-amin	1
43	(syn,anti)-2,N,N-Trimethyl-1,3-diphenyl-N'-propyl-propan-1,3-diamin	1
44	(syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-benzyl-amin	1
45	(syn,anti)-2-(Morpholin-4-yl-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-benzyl-amin	1
46	(syn,anti)-2,N,N-Trimethyl-1,3-diphenyl-N'-benzyl-propan-1,3-diamin	1

Beispiels-Nr.	Verbindung	Herstellungsverfahren (AAV)
47	(syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin	1 + 2; 3
48	(syn,anti)-2-(Morpholin-4-yl-phenyl-methyl)-cyclohexylamin	1 + 2
49	(syn,anti)-2,N,N-Trimethyl-1,3-diphenyl-propan-1,3-diamin	1 + 2
50	(syn,anti)-2-[(2-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin	3
51	(anti,anti)-2-[(2-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin	4C
52	(syn,syn)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin	4A/B
53	(anti,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin	4C
54	(syn,syn)-2-[(2-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin	4A/B
55	(syn,syn)-2-(Dimethylamino-pyridin-3-yl-methyl)-cyclohexylamin	4A/B
56	(anti,anti)-2-(Dimethylamino-pyridin-3-yl-methyl)-cyclohexylamin	4C
57	(syn,syn)-2-(Dimethylamino-(2-methoxyphenyl)-methyl)-cyclohexylamin	4A/B
58	(anti,anti)-2-(Dimethylamino-(2-methoxyphenyl)-methyl)-cyclohexylamin	4C
59	(syn,syn)-2-(Dimethylamino-(2-nitrophenyl)-methyl)-cyclohexylamin	4A/B
60	(anti,anti)-2-(Dimethylamino-(2-nitrophenyl)-methyl)-cyclohexylamin	4C

Spektroskopische Daten

Die spektroskopischen Daten einiger ausgewählter Beispiels-Verbindungen sind in den Tabellen 2 bis 5 wiedergegeben.

5 Tabelle 2

Beispiels-Nr.	¹ H NMR (CDCl ₃) / TMS δ [ppm], J [Hz]	¹³ C NMR (CDCl ₃) / TMS δ [ppm]	IR ν [cm ⁻¹]
44	0.74 - 0.83 (m, 1 H,]-(CH ₂) ₄ -[), 1.07 - 1.28 (m, 3 H,]-(CH ₂) ₄ -[), 1.57 - 1.70 (m, 3 H,]-(CH ₂) ₄ -[), 1.94 - 2.09 (m, 1 H, CHCHCH), 2.12 (6 H, N(CH ₃) ₂), 2.14 - 2.20 (m, 1 H,]-(CH ₂) ₄ -[), 2.29 - 2.36 (m, 1 H, CHCHCH), 3.65 (d, 1 H, J = 12.8, PhCH), AB-System (δ _A = 3.65, δ _B = 3.95, J = 12.8, CH ₂ Ph), 7.11 - 7.40 (m, 10 H, Ar-H).	24.41, 25.42, 27.49, 31.68 (t,]-(CH ₂) ₄ -[), 41.42 (d, CHCHCHPh), 42.23 (q, N(CH ₃) ₂), 50.75 (t, CH ₂ Ph), 60.44 (d, CHCHCHPh), 73.79 (d, CHPh), 126.50, 126.52, 127.31, 128.01, 128.17, 129.33 (d, CH), 136.36, 141.00 (s, C).	3444, 1635, 1557, 1452, 1028, 744, 698.
45	0.62 - 2.36 (m, 14 H,]-(CH ₂) ₄ -[, CHCHCHPh, CHCHCH-Ph,]-CH ₂ -N-CH ₂ -[, 3.36 - 3.97 (m, 7 H, CH ₂ Ph,]-CH ₂ -O-CH ₂ -[, CHPh), 7.11 - 7.37 (m, 10 H, Ar-H).	25.04, 26.31, 29.49, 33.96 (t,]-(CH ₂) ₄ -[, 48.13 (d, CHCHCHPh), 51.54, 52.18 (t,]-CH ₂ -N-CH ₂ -[, CH ₂ Ph), 61.83 (d, CHCHCHPh), 67.32 (t, -CH ₂ -O-CH ₂ -), 67.40 (d, CHPh), 127.25, 128.57, 128.63, 128.71, 128.86 (d, CH), 141.34, 143.13 (s, C).	3446, 2924, 2852, 1627, 1451, 1383, 1251, 1106, 1070, 700.
46	0.53 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, CHCH ₃), 2.19 (s, 6 H, N(CH ₃) ₂), 2.46 - 2.65 (m, 1 H, CHCH ₃), 3.23 (d, 1 H, J = 9.4, PhCH), AB-System (δ _A = 3.57, δ _B = 3.71, J = 13.1, CH ₂ Ph), 3.93 (d, 1 H, J = 6.3, PhCH), 7.13 - 7.52 (15 H, Ar-H).	13.58 (t, CH ₃ CH), 39.37 (d, CH ₃ CH), 42.05 (q, N(CH ₃) ₂), 52.19 (t, CH ₂ Ph), 64.80, 73.07 (d, PhCH), 127.18, 127.97, 128.36, 128.70, 128.77, 128.98, 129.10, 129.93 (d, CH), 136.48, 141.56, 142.63 (s, C).	3025, 2940, 2791, 1605, 1476, 1444, 1365, 1073, 1028, 754.

Tabelle 3

Beispiels-Nr.	¹ H NMR (CDCl ₃) / TMS δ [ppm], J [Hz]	¹³ C NMR (CDCl ₃) / TMS δ [ppm]	IR ν [cm ⁻¹]
47	0.70 - 1.89 (m, 9 H,]-(CH ₂) ₄ -, CHCHCHPh), 2.16 (s, 6 H, N(CH ₃) ₂), 2.43 - 2.53 (m, 1 H, CHCHCHPh), 3.40 (d, 1 H, J = 10.9, CHPh), 7.09 - 7.42 (m, 5 H, Ar-H).	24.90, 25.13, 30.23, 31.83 (t,]-(CH ₂) ₄ -), 38.17 (q, N(CH ₃) ₂), 45.13 (d, CHCHCHPh), 57.94 (d, CHCHCHPh), 76.65 (d, CHPh), 127.26, 128.03, 129.83 (d, CH), 137.29 (s, C).	3339, 2955, 2852, 2868, 1557, 1458, 1452, 1381.
48	0.40 - 2.60 (m, 13 H,]-(CH ₂) ₄ -, CHCHCHPh,]-CH ₂ -N-CH ₂ -, 3.16 - 3.96 (m, 5 H,]-CH ₂ -O-CH ₂ -, CHCHCHPh), 4.19 (d, 1 H, J = 10.0, CHPh), 7.21 - 7.56 (m, 5 H, Ar-H).	25.41, 26.11, 27.26, 37.45 (t,]-(CH ₂) ₄ -), 44.34 (d, CHCHCH), 51.56 (t,]-CH ₂ -N-CH ₂ -), 54.22 (d, CHCHCHPh), 67.40 (t,]-CH ₂ -O-CH ₂ -), 67.71 (d, CHPh), 126.83, 127.41, 128.15, 128.59, 129.85 (d, CH), 137.56 (s, C).	3440, 2921, 2852, 1652, 1456, 1448, 1384, 1113, 1031, 703.
49	0.48 (d, 3 H, J = 6.8, CHCH ₃), 2.15 (s, 6 H, N(CH ₃) ₂), 2.65 - 2.41 (m, 1 H, CHCH ₃), 3.13 (d, 1 H, J = 9.4, N(CH ₃) ₂ CH), 4.14 (d, 1 H, J = 6.0, CHNH ₂), 7.09 - 7.42 (m, 10 H, Ar-H).	13.00 (q, CHCH ₃), 40.75 (d, CHCH ₃), 42.16 (q, N(CH ₃) ₂), 57.84 (d, N(CH ₃) ₂ CH), 72.94 (d, NH ₂ CH), 127.09, 127.27, 128.03, 128.13, 128.37, 129.89 (d, CH), 136.54, 145.08 (s, C).	2950, 2929, 2858, 1729, 1452, 1383, 1185, 1029.
50	0.60 - 2.06 (m, 9 H,]-(CH ₂) ₄ -, CHCHCHPh), 2.50 (s, 6 H, N(CH ₃) ₂), 3.10 - 3.19 (m, 2 H, CHPh, CHCHCHPh), 7.08 - 7.51 (m, 4 H, Ar-H).	25.01, 25.69, 30.01, 31.65 (t,]-(CH ₂) ₄ -), 38.34 (q, N(CH ₃) ₂), 43.47 (d, CHCHCHPh), 69.72 (d, CHPh), 77.98 (d, CHCHCHPh), 127.22, 128.83, 128.95, 129.35 (d, CH), 133.27, 135.66 (s, C).	3430, 2929, 1635, 1438, 1062, 750.
51	0.60 - 2.06 (m, 9 H,]-(CH ₂) ₄ -, CHCHCHPh), 2.50 (s, 6 H, N(CH ₃) ₂), 3.10 - 3.19 (m, 2 H, CHPh, CHCHCHPh), 7.08 - 7.51 (m, 4 H, Ar-H).	25.01, 25.69, 30.01, 31.65 (t,]-(CH ₂) ₄ -), 38.34 (q, N(CH ₃) ₂), 43.47 (d, CHCHCHPh), 69.72 (d, CHPh), 77.98 (d, CHCHCHPh), 127.22, 128.83, 128.95, 129.35 (d, CH), 133.27, 135.66 (s, C).	

Tabelle 4

Beispiels-Nr.	¹ H NMR (CDCl ₃) / TMS δ [ppm], J [Hz]	¹³ C NMR (CDCl ₃) / TMS δ [ppm]	IR ν [cm ⁻¹]	MS (70 eV) m/z [%]
52	0.96 - 2.13 (m, 8 H,]-(CH ₂) ₄ -[, CHCHCHPh), 2.17 (s, 6 H, N(CH ₃) ₂), 2.25 - 2.60 (m, 1 H, CHCHCHPh), 3.74 - 4.06 (m, 2 H, CHCHCHPh, CHPh), 7.09 - 7.53 (m, 5 H, Ar-H).	21.86, 24.22, 27.45, 32.40 37 (t,]-(CH ₂) ₄ -[), 37.96 (d, CHCHCHPh), 41.25 (q, N(CH ₃) ₂), 68.97 CHCHCHPh), 71.90 (d, CHPh), 127.85, 128.26, 130.24 (d, CH), 136.86 (s, C).	3405, 2929, 2857, 2782, 1450, 1384, 1068, 975, 752, 703.	232 [M ⁺] (13), 134 (100), 118 (5), 91 (9), 77 (3).
54	0.96 - 1.88 (m, 8 H,]-(CH ₂) ₄ - [), 2.23 (s, 6 H, N(CH ₃) ₂), 2.31 - 2.56 (m, 1 H, CHCHCH), 3.94 - 4.03 (m, 1 H, CHCHCHPh), 4.90 (d, 1 H, J = 11.6, CHPh), 7.20 - 7.48 (m, 4 H, Ar-H).	21.76, 24.63, 27.70, 32.37 (t,]-(CH ₂) ₄ -[), 38.50 (d, CHCHCHPh), 41.49 (q, N(CH ₃) ₂), 62.27 (CHCHCHPh), 72.56 (d, CHPh), 126.42, 128.88, 130.41, 130.56 (d, CH), 132.68, 136.42 (s, C).	3434, 2929, 2859, 2782, 1643, 1463, 1062, 1035, 975, 754.	267 [M ⁺] (53), 167 (100), 130 (7).
55	0.89 - 1.87 (m, 8 H,]-(CH ₂) ₄ - [), 2.13 (s, 6 H, N(CH ₃) ₂), 2.42 - 2.54 (m, 1 H, CHCHCH), 3.71 - 4.02 (m, 2 H, CHCHCHPh, CHPh), 7.29 - 7.49 (m, 2 H, Ar-H), 8.41 - 8.56 (m, 2 H, Ar-H).	22.10, 23.72, 27.12, 32.33 (t,]-(CH ₂) ₄ -[), 38.10 (d, CHCHCHPh), 41.16 (q, N(CH ₃) ₂), 66.79 (CHCHCHPh), 71.13 (d, CHPh), 123.43 (d, CH), 128.90 (s, C), 137.13, 149.33, 151.32 (d, CH).	3417, 2927, 2857, 1646, 1062, 1029, 977.	235 [M ⁺ + 1], 217 (2), 164 (5), 135 (100), 119 (4), 92 (2).
57	0.95 - 1.94 (m, 8 H,]-(CH ₂) ₄ - [), 2.15 (s, 6 H, N(CH ₃) ₂), 2.48 - 2.56 (m, 1 H, CHCHCH), 3.73 - 4.00 (m, 2 H, CHCHCHPh, CHPh), 3.83 (s, 3 H, OMe), 6.94 - 7.01 (m, 2 H, Ar-H), 7.12 (d, 1 H, J = 7.5, Ar-H), 7.28 - 7.33 (m, 1 H, Ar- H).	21.43, 24.92, 27.97, 32.32 (t,]-(CH ₂) ₄ -[), 38.02 (d, CHCHCHPh), 41.42 (q, N(CH ₃) ₂), 55.87 (CHCHCHPh), 73.01 (d, CHPh), 111.30, 120.11, 122.38 (s, C), 128.64, 129.65 43 (d, CH), 158.98 (s, C).	3426, 2927, 2857, 2784, 1068, 975, 752, 703.	263 [M ⁺ + 1] (3), 218 (2), 164 (100), 148 (12), 121 (7), 91 (8).
59	0.81 - 1.91 (m, 8 H,]-(CH ₂) ₄ -[, CHCHCH), 1.98 (s, 6 H, N(CH ₃) ₂), 2.20 - 2.46 (m, 2 H, CHCHCH), 3.51 - 3.69 (m, 1 H, CHCHCHPh), 4.73 (d, 1 H, J = 11.3, CHPh), 7.29 - 7.41 (m, 2 H, Ar-H), 7.51 - 7.59 (m, 1 H, Ar-H), 7.69 (d, 1 H, J = 8.0).	22.70, 23.41, 25.92, 32.55 (t,]-(CH ₂) ₄ -[), 39.03 (d, CHCHCHPh), 40.99 (q, N(CH ₃) ₂), 60.88 CHCHCHPh), 70.51 (d, CHPh), 124.42 (d, CH), 127.92 (s, C), 128.37, 130.27, 131.56 (d, CH), 152.76 (s, C).	3417, 2931, 2859, 1527, 1455, 1068, 977.	277 [M ⁺] (12), 261 (3), 179 (100), 132 (37), 91 (5).

Tabelle 5

Beispiels-Nr.	¹ H NMR (CDCl ₃) / TMS) δ [ppm], J [Hz]	¹³ C NMR (CDCl ₃) / TMS) δ [ppm]	IR ν [cm ⁻¹]	MS (70 eV) m/z [%]
53	0.53 - 2.50 (m, 9 H,]-(CH ₂) ₄ -, CHCHCH), 2.17 (s, 6 H, N(CH ₃) ₂), 3.41 - 3.76 (m, 2 H, CHCHCHPh, CHPh), 7.08 - 7.44 (m, 5 H, Ar-H).	25.03, 26.20, 29.29, 35.37 (t,]-(CH ₂) ₄ -), 41.32 (d, CHCHCHPh), 42.75 (q, N(CH ₃) ₂), 76.60 (CHCHCHPh), 78.00 (d, CHPh), 127.79, 128.17 (d, CH), 137.45 (s, C).	3421, 2929, 2857, 2782, 1450, 1384, 1062, 1043, 1033, 975.	232 [M ⁺] (19), 134 (100), 91 (9), 77 (3).
56	0.57 - 2.07 (m, 9 H,]-(CH ₂) ₄ -, CHCHCH), 2.14 (s, 6 H, N(CH ₃) ₂), 3.44 - 3.63 (m, 2 H, CHCHCHPh, CHPh), 7.29 - 7.56 (m, 2 H, Ar-H), 8.35 - 8.54 (m, 2 H, Ar-H).	24.83, 26.03, 29.22, 35.19 (t,]-(CH ₂) ₄ -), 41.22 (q, N(CH ₃) ₂), 42.47 (d, CHCHCHPh), 74.10 (CHCHCHPh), 77.77 (d, CHPh), 123.37 (d, CH), 129.63 (s, C), 136.83, 149.32, 151.24 (d, CH).	3421, 2929, 2857, 1445, 1384, 1070, 1043, 977.	234 [M ⁺], 164 (5), 135 (100), 91 (5).
58	0.61 - 2.52 (m, 9 H,]-(CH ₂) ₄ -, CHCHCH), 2.17 (s, 6 H, N(CH ₃) ₂), 3.48 - 3.69 (m, 1 H, CHCHCHPh), 3.83 (s, 3 H, OCH ₃), 4.40 (d, 1 H, J = 11.1, CHPh), 6.92 - 7.30 (m, 4 H, Ar-H).	25.08, 26.22, 28.87, 35.38 (t,]-(CH ₂) ₄ -), 41.59 (d, CHCHCHPh), 42.93 (q, N(CH ₃) ₂), 55.76 (q, OCH ₃), 65.42 (CHCHCHPh), 77.98 (d, CHPh), 110.70, 120.40 (d, CH), 122.75 (s, C), 127.99, 130.82 (d, CH), 159.16 (s, C).	3423, 2934, 2857, 2784, 1068, 975, 752, 703.	262 [M ⁺] (3), 164 (100), 148 (20), 121 (10), 91 (6).
60	0.92 - 2.49 (m, 9 H,]-(CH ₂) ₄ -, CHCHCH), 2.07 (s, 6 H, N(CH ₃) ₂), 3.63 - 3.73 (m, 1 H, CHCHCHPh), 4.42 (d, 1 H, J = 10.6 Hz, CHPh), 7.33 - 7.81 (m, 4 H, Ar-H).	24.75, 26.03, 28.42, 35.11 (t,]-(CH ₂) ₄ -), 41.40 (q, N(CH ₃) ₂), 43.02 (d, CHCHCHPh), 67.78 (CHCHCHPh), 77.54 (d, CHPh), 124.41, 128.54, 129.37 (s, C), 130.54, 131.81 (d, CH), 152.45 (s, C).	3415, 2936, 2864, 1523, 1455, 1068, 977.	277 [M ⁺] (20), 179 (100), 132 (37), 91 (30).

Pharmakologische Untersuchungen

Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Die Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus (modifiziert nach I.C. Hendershot und J. Forsaith (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240) durchgeführt. Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse im Gewicht von 25 bis 30 g verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der Prüfsubstanzen 0,3 ml/Maus einer 0,02%igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45°C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzähler wurde die Anzahl der schmerzinduzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 bis 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhalten. Alle Substanzen wurden in der Standarddosierung von 10 mg/kg getestet. Die prozentuale Hemmung (%Hemmung) der Writhingreaktion durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \frac{\text{Writhingreaktionen der behandelten Tiere}}{\text{Writhingreaktionen der Kontrolltiere}} \cdot 100$$

Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine ausgeprägte analgetische Wirkung. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 6 zusammengefaßt.

Tabelle 6

Beispiels- Nr.	%Hemmung der Writhingreaktion	
	(Dosierung in mg/kg intravenös)	
1	54	(10)
2	67	(10)
3	85	(10)
4	34	(10)
5	49	(10)
6	62	(10)
7	56	(10)
8	40	(10)
9	75	(10)
10	59	(10)

Pharmazeutische Formulierung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels

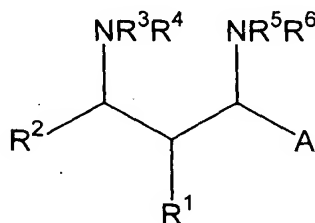
- 1 g des Hydrochlorids von (syn,syn)-2-Chlor-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-benzamid wurde in 1 l Wasser für Injektionszwecke
5 bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von Natriumchlorid auf isotone Bedingungen eingestellt.

10

Ansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Struktur (I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,

5



I

worin

10 R^1 C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl oder Aryl bedeutet,

15 R^2 C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder $-(\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,

wobei

20 R^1 und R^2 nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heterocyclyl sind,

oder

25 R^1 und R^2 zusammen $-(\text{CH}_2)_m-$, mit $m = 2, 3, 4, 5$ oder 6 , bilden, wobei der $-(\text{CH}_2)_m$ -Ring unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit C_{1-6} -Alkyl, Aryl, O- C_{1-6} -Alkyl

und/oder O-(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl substituiert oder
benzokondensiert ist;

5 R³ H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-
Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl,
-(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl oder C(=O)-R⁷ bedeutet,

10 R⁴ H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-
Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder
-(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,

oder

15 R³ und R⁴ zusammen -(CH₂)_n-, mit n = 3, 4, 5, 6 oder 7, oder
-(CH₂)₂-X-(CH₂)₂-, mit X = O, S oder NR⁸, wobei
-(CH₂)_n- bzw. -(CH₂)₂-X-(CH₂)₂- unsubstituiert oder
mit C₁₋₆-Alkyl substituiert ist, bilden;

20 R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl,
Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl,
bedeuten oder zusammen -(CH₂)_o-, mit o = 3, 4, 5, 6
oder 7, oder -(CH₂)₂-Y-(CH₂)₂-, mit Y = O, S oder NR⁹,
wobei -(CH₂)_o- bzw. -(CH₂)₂-Y-(CH₂)₂- unsubstituiert
oder mit C₁₋₆-Alkyl substituiert ist, bilden;

25 A Aryl, Heteroaryl, C(=O)OR¹⁰ oder 2-Propyl bedeutet;

wobei

30 R⁷ C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-
Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder -(C₁₋₆-
Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;

R^8 und R^9 unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, oder Heterocyclyl bedeuten;

5

R^{10} C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ bedeutet;

10

wobei die Verbindung der allgemeinen Struktur (I) als Racemat, in Form eines oder mehrerer Diastereomeren oder eines oder mehrerer Enantiomeren vorliegt,

wobei

15

- N,N-Dimethyl-[phenyl-(2-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-methyl]-amin
- N,N-Dimethyl-[(2-morpholin-4-yl-cyclohexyl)-phenyl-methyl]-amin
- 4-[Phenyl-(2-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-methyl]-pyrrolidin
- 4-[Phenyl-(2-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-methyl]-morpholin
- 1-[Phenyl-(2-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-methyl]-piperidin

20

- 1-[2-Methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-propyl]-piperidin
- N,N-Dimethyl-(2-methyl-1,3-diphenyl-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin
- N,N-Dimethyl-(2-methyl-1,3-diphenyl-3-(N,N-diethylamino)-propyl)-amin

25

- 4-(1,3-Diphenyl-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-morpholin
- N,N-Dimethyl-(2-methyl-1-phenyl-3-(morpholin-4-yl)-pentyl)-amin
- Benzyl-[2-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-amin
- (2-Methyl-1,3-diphenyl-3-piperidin-1-yl-propyl)-propyl-amin

30

ausgenommen sind.

2. Verbindung nach Anspruch 1 oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei

R^1 C_{1-6} -Alkyl oder Aryl bedeutet,

R^2 C_{1-6} -Alkyl, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ oder Heteroaryl bedeutet,

wobei

R^1 und R^2 nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heteroaryl sind, oder

R^1 und R^2 zusammen $-(CH_2)_m-$, mit $m = 3, 4$ oder 5 bilden;

R^3 H, C_{1-6} -Alkyl, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, Heteroaryl oder $C(=O)\text{-}R^7$ bedeutet,

R^4 H, C_{1-6} -Alkyl, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ oder Heteroaryl bedeutet,

oder

R^3 und R^4 zusammen $-(CH_2)_n-$, mit $n = 4, 5$ oder 6 , oder $-(CH_2)_2\text{-X-(CH}_2)_2-$, mit $X = O$ oder NR^8 , bilden;

R^5 und R^6 unabhängig voneinander C_{1-6} -Alkyl, Aryl oder $(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ bedeuten oder zusammen $-(CH_2)_o-$, mit $o = 4, 5$ oder 6 , oder $-(CH_2)_2\text{-Y-(CH}_2)_2-$, mit $Y = O$ oder NR^9 , bilden;

A Aryl, Heteroaryl, $C(=O)OR^{10}$ oder 2-Propyl bedeutet;

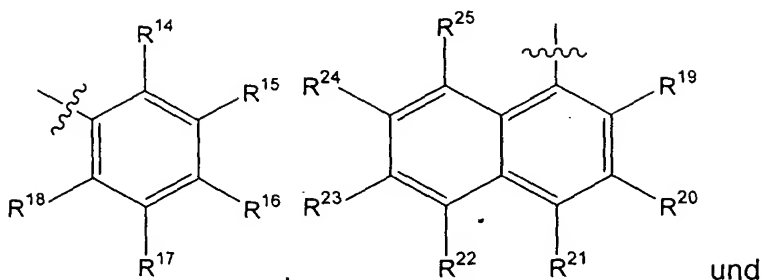
wobei

R^7 C_{1-6} -Alkyl, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, Heteroaryl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heteroaryl}$ bedeutet;

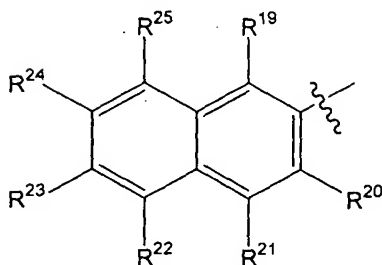
R^8 und R^9 unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ oder Heteroaryl bedeuten;

R^{10} C_{1-6} -Alkyl, Aryl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ bedeutet;

Aryl ein Rest ist, der aus der Gruppe, die



und



umfaßt, ausgewählt ist;

$R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}$ und R^{25}

unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, F, Cl, Br, I, CF_3 , OR^{11} , OCF_3 , SR^{12} , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , Phenyl, CN, CO_2R^{13} oder NO_2 bedeuten; und

R^{11}, R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl bedeuten.

3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei

R^1 Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl oder Phenyl bedeutet,

R^2 Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl, Pyridinyl bedeutet,

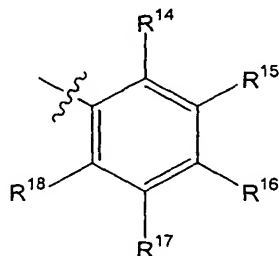
wobei

R^1 und R^2 nicht zugleich Phenyl oder Phenyl und Pyridinyl sind,

oder

R^1 und R^2 zusammen $-(CH_2)_m-$, mit $m = 3$ oder 4, bilden;

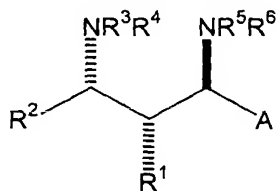
- R^3 H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl, $-\text{CH}_2\text{-Aryl}^1$ oder $\text{C}(=\text{O})\text{-R}^7$ bedeutet,
- R^4 H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl oder $-\text{CH}_2\text{-Aryl}^3$ bedeutet,
- oder
- R^3 und R^4 zusammen $-(\text{CH}_2)_n-$, mit $n = 4$ oder 5 , oder $-(\text{CH}_2)_2\text{-X-}(\text{CH}_2)_2-$, mit $\text{X} = \text{O}$ oder NR^8 , bilden;
- R^5 und R^6 unabhängig voneinander Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, $-\text{CH}_2\text{-Phenyl}$ bedeuten oder zusammen $-(\text{CH}_2)_o-$, mit $o = 4$ oder 5 , oder $-(\text{CH}_2)_2\text{-Y-}(\text{CH}_2)_2-$, mit $\text{Y} = \text{O}$ oder NR^9 , bilden;
- A Aryl^4 , unsubstituiertes oder einfach oder gleich oder verschieden substituiertes Pyridinyl, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ oder 2-Propyl bedeutet;
- wobei
- R^7 Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl oder Aryl^2 bedeutet;
- R^8 und R^9 unabhängig voneinander H, Methyl oder Phenyl bedeuten;
- R^{10} Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, tert-Butyl oder Benzyl bedeutet; und
- Aryl^1 , Aryl^2 , Aryl^3 und Aryl^4 unabhängig voneinander



bedeuten, wobei 2, 3, 4 oder 5 der Reste R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} und R^{18} für H stehen und die anderen Reste von R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} und R^{18} wie in Anspruch 2 definiert sind.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei
- 5 R^1 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R^2 Methyl, Ethyl oder Phenyl bedeutet,
 oder
 R^1 und R^2 zusammen $-(CH_2)_4-$ bilden;
 R^3 H, n-Propyl, $-CH_2$ -Phenyl oder $C(=O)-R^7$ bedeutet;
 R^4 H bedeutet;
 R^5 und R^6 jeweils Methyl bedeuten oder zusammen $-(CH_2)_2-O-$
 $(CH_2)_2-$ bilden;
 A Phenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Nitrophenyl
 oder Pyridin-3-yl bedeutet; und
 R^7 Methyl, Phenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl oder 2-Methylphenyl bedeutet.
- 15

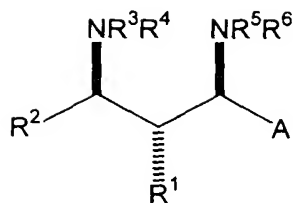
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei die Verbindung der allgemeinen Struktur (I) als Diastereomer der Formel (syn,anti-I)



syn,anti-I

und gegebenenfalls enantiomerenrein vorliegt.

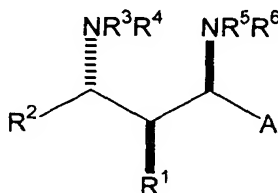
6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei die Verbindung der allgemeinen Struktur (I) als Diastereomer der Formel (anti,anti-I)
- 25

**anti,anti-I**

und gegebenenfalls enantiomerenrein vorliegt.

5

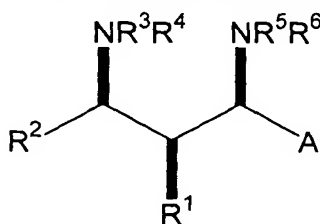
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei die Verbindung der allgemeinen Struktur (I) als Diastereomer der Formel (anti,syn-I)

**anti,syn-I**

und gegebenenfalls enantiomerenrein vorliegt.

10

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei die Verbindung der allgemeinen Struktur (I) als Diastereomer der Formel (syn,syn-I)

**syn,syn-I**

und gegebenenfalls enantiomerenrein vorliegt.

15

9. Verbindung nach Anspruch 1, oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, die ausgewählt ist aus:

- (syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- 5 • (syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-fluorbenzamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-2-Chlor-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 10 • (anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-fluorbenzamid oder sein Hydrochlorid
- 15 • (anti,anti)-2-Chlor-N-[2-(dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]benzamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-methylbenzamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]-2-methylbenzamid oder sein Hydrochlorid
- 20 • (syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]acetamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-[2-(Dimethylaminopyridin-3-ylmethyl)cyclohexyl]acetamid oder sein Hydrochlorid
- 25 • (syn,syn)-N-[2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl]-2-fluorbenzamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid oder sein Hydrochlorid
- 30

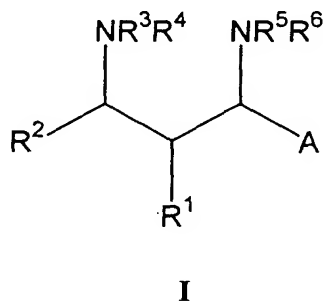
- (syn,syn)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-2-Chlor-N-[2-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 5 • (syn,syn)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-methyl-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-acetamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- 10 • (anti,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-2-methyl-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 15 • (syn,syn)-2-Chlor-N-{2-[(2-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-2-Chlor-N-{2-[(2-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 20 • (anti,anti)-2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- (syn,syn)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-2-fluor-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 25 • (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamide oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-fluor-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 30

- (anti,anti)-2-Chlor-N-{2-[dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid oder sein Hydrochlorid
- (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-2-methyl-benzamid oder sein Hydrochlorid
- 5 • (syn,syn)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid oder sein Hydrochlorid *
- (syn,syn)-N-2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin oder sein Hydrochlorid
- 10 • (anti,anti)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-acetamid oder sein Hydrochlorid
- (syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (syn,anti)-N-[2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl]-benzamid
- 15 • (anti,anti)N-{2-[Dimethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid
- (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-benzamid
- (anti,anti)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-benzamid
- 20 • (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid
- (anti,anti)-2-[Dimethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin
- (anti,anti)-N-{2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-acetamid
- 25 • (anti,anti)-2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
- (anti,anti)-N-{2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetamid
- 30 • (anti,anti)-2-[Dimethylamino-(2-nitro-phenyl)-methyl]-cyclohexylamin

- (syn,syn)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (syn,syn)-2-[(2-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-Chlor-N-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-3-phenyl-propyl)-benzamid
- (anti,anti)-3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-3-phenyl-propylamin
- (syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-(n-propyl)-amin
- (syn,anti)-2-(Morpholin-4-yl-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-(n-propyl)-amin
- (syn,anti)-2,N,N-Trimethyl-1,3-diphenyl-N'-propyl-propan-1,3-diamin
- (syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-benzylamin
- (syn,anti)-2-(Morpholin-4-yl-phenyl-methyl)-cyclohexyl-N-benzylamin
- (syn,anti)-2,N,N-Trimethyl-1,3-diphenyl-N'-benzyl-propan-1,3-diamin
- (syn,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (syn,anti)-2-(Morpholin-4-yl-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (syn,anti)-2,N,N-Trimethyl-1,3-diphenyl-propan-1,3-diamin
- (syn,anti)-2-[(2-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-[(2-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
- (syn,syn)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohexylamin
- (syn,syn)-2-[(2-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylamin
- (syn,syn)-2-(Dimethylamino-pyridin-3-yl-methyl)-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-(Dimethylamino-pyridin-3-yl-methyl)-cyclohexylamin

- (syn,syn)-2-(Dimethylamino-(2-methoxyphenyl)-methyl)-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-(Dimethylamino-(2-methoxyphenyl)-methyl)-cyclohexylamin
- 5 • (syn,syn)-2-(Dimethylamino-(2-nitrophenyl)-methyl)-cyclohexylamin
- (anti,anti)-2-(Dimethylamino-(2-nitrophenyl)-methyl)-cyclohexylamin

- 10 10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,



worin

R¹ C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl
oder Aryl bedeutet,

15

R² C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,

wobei

20 R¹ und R² nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heterocyclyl sind,
oder

R¹ und R² zusammen -(CH₂)_m-, mit m = 2, 3, 4, 5 oder 6, bilden,
wobei der -(CH₂)_m-Ring unsubstituiert oder einfach
oder mehrfach mit C₁₋₆-Alkyl, Aryl, O-C₁₋₆-Alkyl
25 und/oder O-(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl substituiert oder
benzokondensiert ist;

R^3 H, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, Heterocyclyl, oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ bedeutet;

R^4 H bedeutet;

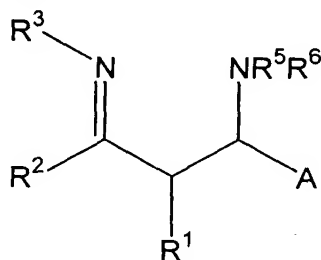
5 R^5 und R^6 unabhängig voneinander C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl oder $(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ bedeuten oder zusammen $-(CH_2)_o-$, mit $o = 3, 4, 5, 6$ oder 7, oder $-(CH_2)_2\text{-Y}-(CH_2)_2-$, mit $Y = O, S$ oder NR^9 , wobei $-(CH_2)_o-$ bzw. $-(CH_2)_2\text{-Y}-(CH_2)_2-$ unsubstituiert oder mit C_{1-6} -Alkyl substituiert ist, bilden;

10 A Aryl, Heteroaryl, $C(=O)OR^{10}$ oder 2-Propyl bedeutet;

wobei

R^9 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ oder Heterocyclyl bedeutet;

15 R^{10} C_{1-6} -Alkyl, Aryl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ bedeutet; dadurch gekennzeichnet, daß ein Imin der allgemeinen Struktur (II)



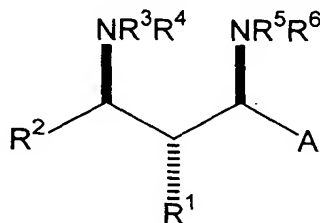
II

20 worin R^1, R^2, R^3, R^5, R^6 und A wie oben in diesem Anspruch definiert sind,

mit einem geeigneten Reduktionsmittel umgesetzt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Reduktionsmittel ein komplexes Hydrid ist.

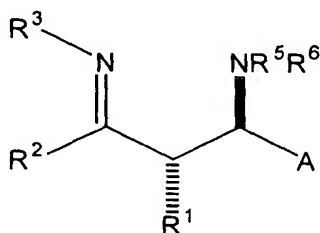
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 oder 11 zur diastereoselektiven Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (anti,anti-I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,



anti,anti-I

5

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und A wie in Anspruch 10 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß ein Imin der allgemeinen Struktur (anti-II)



anti-II

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 und A wie oben in diesem Anspruch definiert sind,

10

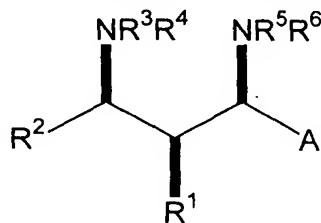
mit einem geeigneten Reduktionsmittel, insbesondere Zinkcyanoborhydrid (ZnCNBH_3), LiBH_4 , NaBH_4 , NABH_3CN oder $\text{NaBH}(\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3)_3$, in einem alkoholischen Lösungsmittel umgesetzt wird.

15

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit Zinkcyanoborhydrid, LiBH_4 , NaBH_4 , NABH_3CN oder $\text{NaBH}(\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3)_3$ in Methanol unter Erwärmen von 0 °C bis Raumtemperatur über 8 bis 24 h, vorzugsweise über 10 bis 14 h, durchgeführt wird.

20

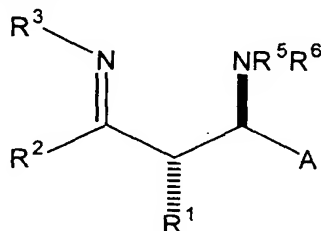
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 oder 11 zur diastereoselektiven Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (syn,syn-I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,



syn,syn-I

5

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und A wie in Anspruch 10 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß ein Imin der allgemeinen Struktur (anti-II)



anti-II

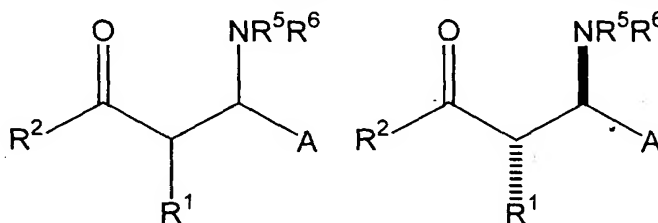
10

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 und A wie oben in diesem Anspruch definiert sind, mit einem geeigneten Reduktionsmittel, insbesondere L-Selectride oder Diisobutylaluminiumhydrid, in einem etherischen Lösungsmittel umgesetzt wird.

15

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit L-Selectride oder Diisobutylaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran unter Erwärmen von 0 °C auf Raumtemperatur über 8 bis 24 h, vorzugsweise über 10 bis 14 h, durchgeführt wird.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Imin der allgemeinen Struktur (II) bzw. (anti-II) durch Umsetzung der Mannich-Base (III) bzw. (anti-III)



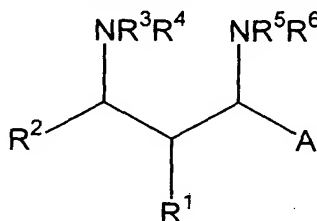
III

anti-III

- 5 worin R^1 , R^2 , R^5 , R^6 und A wie in Anspruch 10 definiert sind, mit einem Amin der Formel R^3NH_2 , wenn R^3 in Formel (II) bzw. (anti-II) nicht H bedeutet, und mit Ammoniumacetat, wenn R^3 in Formel (II) bzw. (anti-II) H bedeutet, in einem etherischen oder alkoholischen Lösungsmittel hergestellt wird.

10

17. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,



I

worin

- 15 R^1 C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl oder Aryl bedeutet,
- R^2 C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,
- 20 wobei R^1 und R^2 nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heterocyclyl sind,

oder

R^1 und R^2 zusammen $-(CH_2)_m-$, mit $m = 2, 3, 4, 5$ oder 6 , bilden, wobei der $-(CH_2)_m$ -Ring unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit C_{1-6} -Alkyl, Aryl, $O-C_{1-6}$ -Alkyl und/oder $O-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl substituiert oder benzokondensiert ist;

R^3 und R^4 H bedeuten;

R^5 und R^6 unabhängig voneinander C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl bedeuten oder zusammen $-(CH_2)_o-$, mit $o = 3, 4, 5, 6$ oder 7 , oder $-(CH_2)_2-Y-(CH_2)_2-$, mit $Y = O, S$ oder NR^9 , wobei $-(CH_2)_o-$ bzw. $-(CH_2)_2-Y-(CH_2)_2-$ unsubstituiert oder mit C_{1-6} -Alkyl substituiert ist, bilden;

A Aryl, Heteroaryl, $C(=O)OR^{10}$ oder 2-Propyl bedeutet;

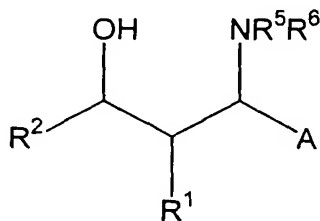
wobei

R^9 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl oder Heterocyclyl bedeutet;

R^{10} C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl bedeutet;

gekennzeichnet durch die Verfahrensschritte:

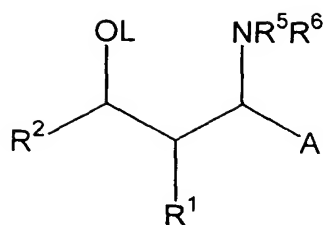
(a) Überführung eines Aminoalkohols der allgemeinen Struktur (IV)



IV

worin R^1 , R^2 , R^5 , R^6 und A wie oben in diesem Anspruch definiert sind,

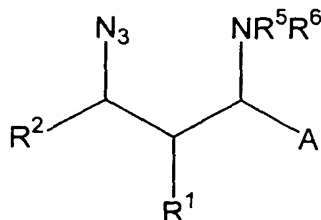
in die Verbindung der allgemeinen Struktur (V)



V

worin L Mesyl oder Tosyl bedeutet;

(b) Überführung der Verbindung der allgemeinen Struktur (V) in ein Azid der allgemeinen Struktur (VI)



VI

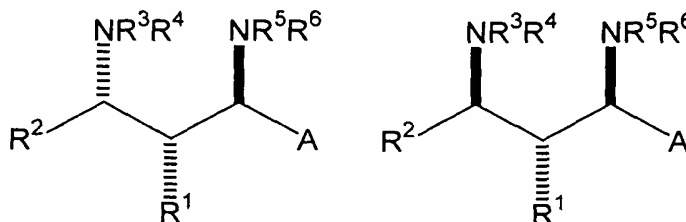
5

und

(c) Reduktion des Azids der allgemeinen Struktur (VI) zu dem Diamin der allgemeinen Struktur (I).

10

18. Verfahren nach Anspruch 17 zur diastereoselektiven Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (syn,anti-I) bzw. (anti,anti-I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,



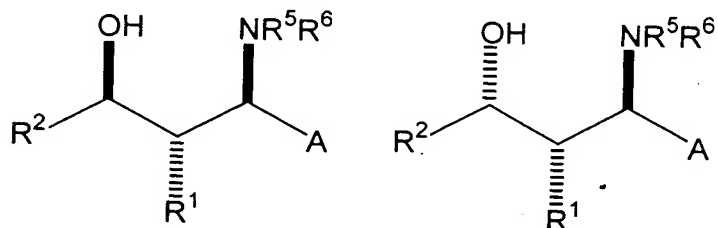
syn,anti-I

anti,anti-I

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und A wie in Anspruch 17 definiert sind, gekennzeichnet durch die Verfahrensschritte:

15

(a') Überführung eines Aminoalkohols der allgemeinen Struktur (anti,anti-IV) bzw. (syn,anti-IV)

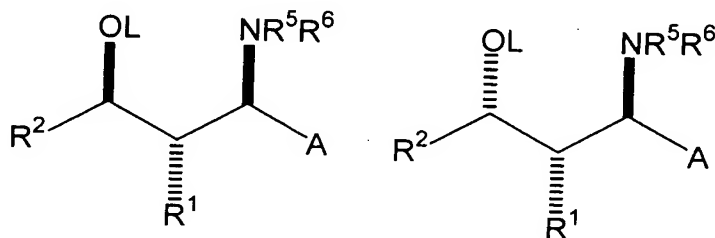


anti,anti-IV

syn,anti-IV

worin R^1 , R^2 , R^5 , R^6 und A wie oben in diesem Anspruch definiert sind,

in die Verbindung der allgemeinen Struktur (anti,anti-V) bzw. (syn,anti-V)

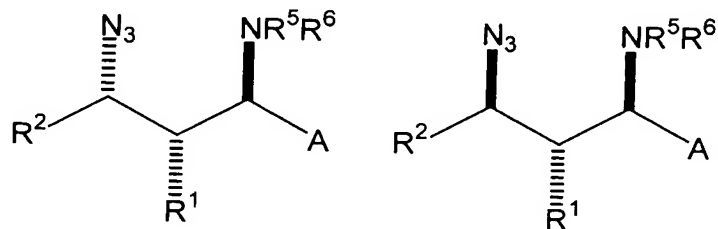


anti,anti-V

syn,anti-V

worin L Mesyl oder Tosyl bedeutet;

(b') Überführung der Verbindung der allgemeinen Struktur (anti,anti-V) bzw. (syn,anti-V) in ein Azid der allgemeinen Struktur (syn,anti-VI) bzw. (anti,anti-VI)



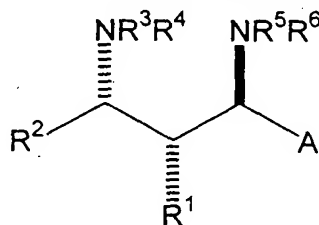
syn,anti-VI

anti,anti-VI ;

und

(c') Reduktion des Azids der allgemeinen Struktur (syn,anti-VI) bzw. (anti,anti-VI) zu dem Diamin der allgemeinen Struktur (syn,anti-I) bzw. (anti,anti-I).

- 5 19. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (syn,anti-I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,



syn,anti-I

worin

R^1 C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, oder Aryl bedeutet,

R^2 C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder $-(\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,

wobei

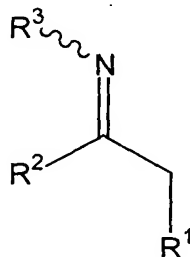
R^1 und R^2 nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heterocyclyl sind, oder

R^1 und R^2 zusammen $-(\text{CH}_2)_m-$, mit $m = 2, 3, 4, 5$ oder 6 , bilden, wobei der $-(\text{CH}_2)_m$ -Ring unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit C_{1-6} -Alkyl, Aryl, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -Alkyl und/oder $\text{O}-(\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl substituiert oder benzokondensiert ist;

R^3 H, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder $-(\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;

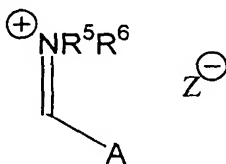
R^4 H bedeutet;

- 5 R^5 und R^6 unabhängig voneinander C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, –
(C_{1-6} -Alkyl)– C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder (C_{1-6} -Alkyl)–Aryl
bedeuten oder zusammen $-(CH_2)_o-$, mit $o = 3, 4, 5, 6$
oder 7, oder $-(CH_2)_2-Y-(CH_2)_2-$, mit $Y = O, S$ oder NR^9 ,
wobei $-(CH_2)_o-$ bzw. $-(CH_2)_2-Y-(CH_2)_2-$ unsubstituiert
oder mit C_{1-6} -Alkyl substituiert ist, bilden;
- A Aryl, Heteroaryl, $C(=O)OR^{10}$ oder 2-Propyl bedeutet;
wobei
- 10 R^9 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, –(C_{1-6} -Alkyl)– C_{3-8} -
Cycloalkyl, Aryl, –(C_{1-6} -Alkyl)–Aryl oder Heterocyclyl
bedeutet;
- R^{10} C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, –(C_{1-6} -Alkyl)– C_{3-8} -Cycloalkyl,
Aryl oder –(C_{1-6} -Alkyl)–Aryl bedeutet;
- gekennzeichnet durch die Verfahrensschritte
- 15 (aa) Umsetzung eines Imins der allgemeinen Struktur (VII)



VII

worin R^1 , R^2 und R^3 wie oben in diesem Anspruch definiert sind,
mit einem Iminiumsalz der allgemeinen Struktur (VIII)

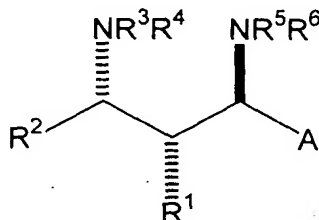


VIII

- 20 worin R^5 , R^6 und A wie oben in diesem Anspruch definiert sind und
 Z^\ominus ein geeignetes Gegenion darstellt;
und

(bb) anschließende Reduktion.

20. Verfahren nach Anspruch 19 zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (syn,anti-I)

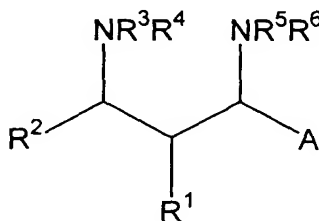


syn,anti-I

worin R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 und A wie in Anspruch 19 definiert sind und R^3 H bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß in einem weiteren Verfahrensschritt (cc) eine Verbindung der allgemeinen Struktur (syn,anti-I), worin R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 und A wie in Anspruch 19 definiert sind und R^3 $-(CH_2)-Phenyl$ bedeutet, wobei Phenyl mit C_{1-6} -Alkyl substituiert sein kann, in Gegenwart eines Übergangmetalls, das aus Platin, Palladium und Nickel ausgewählt ist, mit Wasserstoff (H_2) umgesetzt wird.

21. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,



I

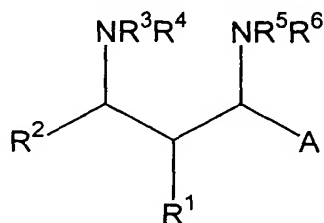
worin

R^1 C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}-Alkyl)-C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Aryl bedeutet,

- R^2 C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,
- wobei
- 5 R^1 und R^2 nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heterocyclyl sind, oder
- R^1 und R^2 zusammen $-(CH_2)_m-$, mit $m = 2, 3, 4, 5$ oder 6 , bilden, wobei der $-(CH_2)_m$ -Ring unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit C_{1-6} -Alkyl, Aryl, $O-C_{1-6}$ -Alkyl und/oder $O-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl substituiert oder benzokondensiert ist;
- 10 R^3 $C(=O)-R^7$ bedeutet;
- R^4 H, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder
- 15 $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;
- R^5 und R^6 unabhängig voneinander C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl bedeuten oder zusammen $-(CH_2)_o-$, mit $o = 3, 4, 5, 6$ oder 7 , oder $-(CH_2)_2-Y-(CH_2)_2-$, mit $Y = O, S$ oder NR^9 , wobei $-(CH_2)_o-$ bzw. $-(CH_2)_2-Y-(CH_2)_2-$ unsubstituiert oder mit C_{1-6} -Alkyl substituiert ist, bilden;
- 20 A Aryl, Heteroaryl, $C(=O)OR^{10}$ oder 2-Propyl bedeutet;
- wobei
- R^7 C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;
- 25 R^9 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl oder Heterocyclyl bedeutet;
- 30 R^{10} C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl bedeutet;

und die als Racemat, in Form eines oder mehrerer Diastereomeren oder eines oder mehrerer Enantiomeren vorliegt, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Struktur (I), worin R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 und A wie oben in diesem Anspruch definiert sind und R^3 H bedeutet, und die als Racemat, in Form eines oder mehrerer Diastereomeren oder eines oder mehrerer Enantiomeren vorliegt, mit einem Acylierungsreagenz umgesetzt wird.

22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß das Acylierungsreagenz ein Säurechlorid der allgemeinen Formel $R^7-C(=O)-Cl$ ist, worin R^7 C_{1-6} -Alkyl, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ bedeutet.
23. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Struktur (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, die/das als Racemat, in Form eines oder mehrerer Diastereomeren oder eines oder mehrerer Enantiomeren vorliegt,



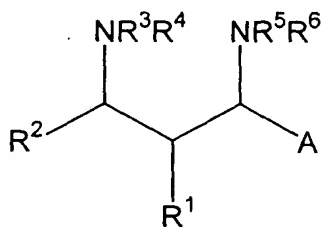
I

- worin
- R^1 C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ oder Aryl bedeutet,
- R^2 C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ bedeutet,
- wobei
- R^1 und R^2 nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heterocyclyl sind,

- oder
- 5 R^1 und R^2 zusammen $-(CH_2)_m-$, mit $m = 2, 3, 4, 5$ oder 6 , bilden, wobei der $-(CH_2)_m$ -Ring unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit C_{1-6} -Alkyl, Aryl, $O-C_{1-6}$ -Alkyl und/oder $O-(C_{1-6}-Alkyl)$ -Aryl substituiert oder benzokondensiert ist;
- 10 R^3 H, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}-Alkyl)-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}-Alkyl)$ -Aryl, Heterocyclyl, $-(C_{1-6}-Alkyl)$ -Heterocyclyl oder $C(=O)-R^7$ bedeutet,
- 10 R^4 H, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}-Alkyl)-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}-Alkyl)$ -Aryl, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}-Alkyl)$ -Heterocyclyl bedeutet,
- oder
- 15 R^3 und R^4 zusammen $-(CH_2)_n-$, mit $n = 3, 4, 5, 6$ oder 7 , oder $-(CH_2)_2-X-(CH_2)_2-$, mit $X = O, S$ oder NR^8 , wobei $-(CH_2)_n-$ bzw. $-(CH_2)_2-X-(CH_2)_2-$ unsubstituiert oder mit C_{1-6} -Alkyl substituiert ist, bilden;
- 20 R^5 und R^6 unabhängig voneinander C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}-Alkyl)-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl oder $(C_{1-6}-Alkyl)$ -Aryl bedeuten oder zusammen $-(CH_2)_o-$, mit $o = 3, 4, 5, 6$ oder 7 , oder $-(CH_2)_2-Y-(CH_2)_2-$, mit $Y = O, S$ oder NR^9 , wobei $-(CH_2)_o-$ bzw. $-(CH_2)_2-Y-(CH_2)_2-$ unsubstituiert oder mit C_{1-6} -Alkyl substituiert ist, bilden;
- 25 A Aryl, Heteroaryl, $C(=O)OR^{10}$ oder 2-Propyl bedeutet;
- wobei
- 25 R^7 C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}-Alkyl)-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}-Alkyl)$ -Aryl, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}-Alkyl)$ -Heterocyclyl bedeutet;
- 30 R^8 und R^9 unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}-Alkyl)-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}-Alkyl)$ -Aryl, oder Heterocyclyl bedeuten;

R^{10} C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, Aryl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ bedeutet;

24. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (I) oder
5 eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, die/das als als Racemat, in Form eines oder mehrerer Diastereomeren oder eines oder mehrerer Enantiomeren vorliegt,



I

worin

- 10 R^1 C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ oder Aryl bedeutet,

R^2 C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ bedeutet,

15

wobei

R^1 und R^2 nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heterocyclyl sind,
oder

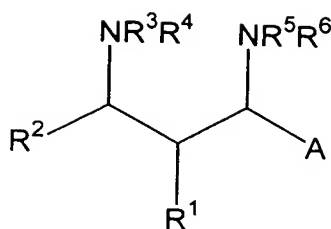
R^1 und R^2 zusammen $-(CH_2)_m-$, mit $m = 2, 3, 4, 5$ oder 6 , bilden, wobei der $-(CH_2)_m$ -Ring unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit C_{1-6} -Alkyl, Aryl, $O-C_{1-6}$ -Alkyl und/oder $O-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ substituiert oder benzokondensiert ist;

20

R^3 H, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, Heterocyclyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ oder $C(=O)-R^7$ bedeutet,

25

- R^4 H, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,
- oder
- 5 R^3 und R^4 zusammen $-(CH_2)_n-$, mit $n = 3, 4, 5, 6$ oder 7 , oder $-(CH_2)_2-X-(CH_2)_2-$, mit $X = O, S$ oder NR^8 , wobei $-(CH_2)_n-$ bzw. $-(CH_2)_2-X-(CH_2)_2-$ unsubstituiert oder mit C_{1-6} -Alkyl substituiert ist, bilden;
- 10 R^5 und R^6 unabhängig voneinander C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl bedeuten oder zusammen $-(CH_2)_o-$, mit $o = 3, 4, 5, 6$ oder 7 , oder $-(CH_2)_2-Y-(CH_2)_2-$, mit $Y = O, S$ oder NR^9 , wobei $-(CH_2)_o-$ bzw. $-(CH_2)_2-Y-(CH_2)_2-$ unsubstituiert oder mit C_{1-6} -Alkyl substituiert ist, bilden;
- 15 A Aryl, Heteroaryl, $C(=O)OR^{10}$ oder 2-Propyl bedeutet; wobei
- R^7 C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;
- 20 R^8 und R^9 unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, oder Heterocyclyl bedeuten;
- R^{10} C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl bedeutet;
- 25 zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie und/oder Prophylaxe von Schmerz.
25. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, die/das als als
- 30 Racemat, in Form eines oder mehrerer Diastereomeren oder eines oder mehrerer Enantiomeren vorliegt,



I

worin

R^1 C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, oder Aryl bedeutet,

R^2 C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,

wobei

R^1 und R^2 nicht zugleich Aryl oder Aryl und Heterocyclyl sind, oder

R^1 und R^2 zusammen $-(CH_2)_m-$, mit $m = 2, 3, 4, 5$ oder 6 , bilden, wobei der $-(CH_2)_m$ -Ring unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit C_{1-6} -Alkyl, Aryl, O- C_{1-6} -Alkyl und/oder O- $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl substituiert oder benzokondensiert ist;

R^3 H, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl oder $C(=O)-R^7$ bedeutet,

R^4 H, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,

oder

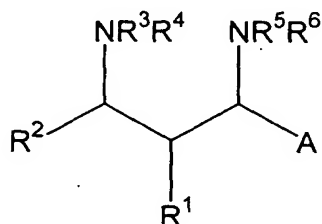
R^3 und R^4 zusammen $-(CH_2)_n-$, mit $n = 3, 4, 5, 6$ oder 7 , oder $-(CH_2)_2-X-(CH_2)_2-$, mit $X = O, S$ oder NR^8 , wobei $-(CH_2)_n-$ bzw. $-(CH_2)_2-X-(CH_2)_2-$ unsubstituiert oder mit C_{1-6} -Alkyl substituiert ist, bilden;

- 5 R^5 und R^6 unabhängig voneinander C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, Aryl oder $(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ bedeuten oder zusammen $-(CH_2)_o-$, mit $o = 3, 4, 5, 6$ oder 7, oder $-(CH_2)_2\text{-Y-(CH}_2)_2-$, mit $Y = O, S$ oder NR^9 , wobei $-(CH_2)_o-$ bzw. $-(CH_2)_2\text{-Y-(CH}_2)_2-$ unsubstituiert oder mit C_{1-6} -Alkyl substituiert ist, bilden;
- A Aryl, Heteroaryl, $C(=O)OR^{10}$ oder 2-Propyl bedeutet;
- wobei
- 10 R^7 C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ bedeutet;
- R^8 und R^9 unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, oder Heterocyclyl bedeuten;
- 15 R^{10} C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})-C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, Aryl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ bedeutet;
- zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie und/oder Prophylaxe von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe.

20

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Propan-1,3-diamin-Derivate der allgemeinen Struktur (I)



I

Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerz, Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe.